

**Schlafpolygraphische Untersuchungen
bei antidepressiver Behandlung
mit Imipramin und Phenylalanin**

Anton Wagner

1980

Inhalt
Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

Schlafpolygraphische Untersuchungen bei antidepressiver
Behandlung mit Imipramin und Phenylalanin



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anton Wagner

aus

Aichach-Sulzbach

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Mitberichterstatter: Dr. E. Rütter

Dekan: Prof. Dr. W. Span

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1980



Inhalt

Abkürzungen	5
1. Einleitung	7
2. Literaturübersicht	8
2.1 Einteilung und Wirkung von Antidepressiva	8
2.1.1 Einteilung	8
2.1.2 Wirkmechanismen	9
2.2 Wirkung von Imipramin	10
2.3 Wirkung von DL-Phenylalanin	11
2.4 Elektroenzephalographische Untersuchungen im Schlaf	12
2.4.1 Schlaf-EEG beim Gesunden	12
2.4.2 Schlaf-EEG während der Depression	13
2.5 Cortisolsekretionsrhythmus	15
2.5.1 Cortisolsekretion beim Gesunden	15
2.5.2 Cortisolsekretion während der Depression	15
3. Fragestellung	18
4. Patientenkollektiv und Methodik	19
4.1 Auswahl der Patienten	19
4.2 Untersuchungsprogramm	19
4.3 Polygraphische Ableitungen	20
4.4 Auswertung der polygraphischen Nacht-Ableitungen	21
4.4.1 Schlafvariable	21
4.4.2 Schlafzyklen und Schlafrhythmen	22
4.5 Auswertung der polygraphischen Tag-Ableitungen	23
4.5.1 Tageszyklen	24
4.5.2 Graphische Darstellung der Tageszyklen	24
4.6 Zusammenfassende Auswertung der Tag- und Nacht-Ableitungen	25
4.7 Psychiatrische Beurteilung	25
4.8 Cortisolbestimmung	26
4.9 Kreislaufmessungen	27
4.10 Motorische Aktivitätsmessung	27

4.11	Temperaturmessung	27
4.12	Medikation	27
4.13	Untersuchungsprotokoll	28
5.	Ergebnisse	29
5.1	Einzelfalldarstellung VP 1	29
5.1.1	Zusammenfassende Ergebnisdarstellung VP 1	35
5.2	Einzelfalldarstellung VP 2	37
5.2.1	Zusammenfassende Ergebnisdarstellung VP 2	43
5.3	Einzelfalldarstellung VP 3	44
5.3.1	Zusammenfassende Ergebnisdarstellung VP 3	50
5.4	Einzelfalldarstellung VP 4	51
5.4.1	Zusammenfassende Ergebnisdarstellung VP 4	57
5.5	Vergleich der Untersuchungsergebnisse der 4 VP	58
6.	Diskussion	60
6.1	Diskussion der angewandten Methodik	60
6.1.1	Programmdurchführung	60
6.1.2	Auswertungskriterien	60
6.2	Diskussion der Ergebnisse	63
6.2.1	Änderungen des Schlaf- und Cortisolsekretionsmusters	63
6.2.2	Vergleich von Imipramin und Phenylalanin	64
6.2.3	Rhythmische Tages-Aktivitäten	65
7.	Zusammenfassung	68
8.	Verzeichnis der Literatur	70
	Anhang: Faltblatt	75

Abkürzungen

A	= Adrenalin
ACTH	= Adrenocorticotropes Hormon
CRF	= Corticotropin-releasing-factor
E	= Elektrode
EEG	= Elektroenzephalogramm
EMG	= Elektromyogramm
EOG	= Elektrooculogramm
HAM	= Hamilton-Beurteilungsbogen
HGH	= Human growth hormone
ICD-Nr.	= International Classification of Disease-Number
MAO	= Monoaminoxidase
NA	= Noradrenalin
NNR	= Nebennierenrinde
NREM	= Non-rapid-eye-movement
REM	= Rapid-eye-movement
SWS	= Slow wave sleep
TST	= Total sleep time
VP	= Versuchsperson
ZNS	= Zentralnervensystem

1. Einleitung

Seit der Entdeckung antidepressiv wirkender Pharmaka im Jahre 1952 wurde eine Fülle von Untersuchungen durchgeführt, die zum Ziel hatten, mit Hilfe dieser Wirkungen die Genese der Depressionserkrankung zu erklären. So wurde auch die sog. Katecholaminhypothese geboren, die im wesentlichen sagt, daß der Erkrankung eine Insuffizienz serotonerger und noradrenerger Neuronengruppen im ZNS zugrunde liegt.

Darüberhinaus hat die paradoxe Wirkung des Schlafentzuges das traditionelle Interesse der Psychiatrie an rhythmischen Phänomenen in Symptomatologie und Verlauf der endogenen Depression neu belebt. So kam aus den Reihen der Cortisol - Forscher der Hinweis auf gestörte physiologische Funktionen während der Manifestation der Erkrankung. Dies war insofern von Bedeutung, da die Cortisolsekretion als Musterbeispiel eines rhythmischen Ablaufes gilt. Weitere rhythmische Abläufe wurden in Bunkerversuchen gefunden und deren pathologische Abwandlungen beschrieben. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff der Chronobiologie geprägt.

Letztlich hat auch die klinische Schlaforschung durch diese Ergebnisse neue Impulse bekommen. Eine Reihe von Studien hatte dabei zum Ziel, typische depressionsbedingte Schlafsymptome auch im objektiv erfaßbaren Schlaf - mittels Polygramm - nachzuweisen, was zum Teil gelang.

Interesse verdient nun die Frage, ob solche Störungen immer zu zeigen sind und ob sie sich gegebenenfalls während einer Therapie ändern. Wir wollen diesen Fragen im Rahmen einer Doppelblindstudie mit den Pharmaka IMIPRAMIN und PHENYLALANIN am Beispiel des Schlafes und der Cortisolsekretionsrhythmik nachgehen. Wir therapieren dabei unsere Patienten über einen längeren Zeitraum, um, wie bereits nachgewiesen, Rezidiven weitgehend vorzubeugen.

2. Literaturübersicht

Hier wird zuerst eine kurze Übersicht über die Wirkungsweise von Antidepressiva gegeben, um daraufhin speziell auf die in der Studie verabreichten Medikamente Imipramin und Phenylalanin einzugehen. Es folgt eine Darstellung des normalen Schlafes, wie er sich im Polygramm (EEG, EOG, EMG) zeigt, und ein Überblick über die wichtigsten Schlafstudien bei Depressiven. Abschließend wird eine Zusammenfassung der bisher veröffentlichten Studien über den circadianen Rhythmus der Cortisolsekretion und dessen Veränderung bei psychotisch Depressiven gegeben.

2.1 Einteilung und Wirkung von Antidepressiva

2.1.1 Einteilung

Bei der medikamentösen Behandlung von depressiven Patienten werden drei verschiedene Substanzklassen angewandt, die zusammengefaßt als Antidepressiva bezeichnet werden können:

- 1) Tricyklische und tetracyklische Antidepressiva,
- 2) Nichtklassifizierte Antidepressiva,
- 3) Monoaminoxydasehemmer.

Tricyklische und tetracyklische Antidepressiva sind strukturell eng miteinander verwandt und leiten sich von Imipramin ab. Für die Anwendung in der psychiatrischen Therapie wurde von KIELHOLZ (37) vorgeschlagen, die Antidepressiva - unabhängig von der Zugehörigkeit der einzelnen Substanzen zu bestimmten strukturellen und pharmakologischen Gruppierungen - nach ihrem klinischen oder therapeutischen Wirkspektrum in drei Grundtypen zu klassifizieren:

- 1) Amitryptilin-Typ: depressionslösende und dämpfende Wirkung,
- 2) Imipramin-Typ : depressionslösende und psychomotorisch leicht aktivierende Wirkung,
- 3) Desimipramin-Typ: depressionslösende und psychomotorisch stark aktivierende Wirkung.

In dieser Einteilung werden die Monoaminoxydasehemmer der Gruppe des Desimipramin-Typs zugeteilt.

2.1.2 Wirkmechanismen

Untersuchungen über die Biochemie antidepressiver Substanzen befassen sich seit mehreren Jahren fast ausschließlich mit den biogenen Aminen, seit auf Grund von Beobachtungen bei Tierversuchen (48, 53, 77) vermutet wurde, daß ein Zusammenhang zwischen Stoffwechselveränderungen der biogenen Amine und der Depression bestehen müsse. Hierbei scheint vor allen Dingen den Monoaminen besondere Bedeutung zuzukommen. Monoamine sind Stoffe, die durch Dekarboxylierung aus Aminosäuren mit einer Aminogruppe entstehen und so als Vorstufe von Hormonen und als Enzymsubstrate ihre biologische Wirkung entfalten. Die wichtigsten Vertreter sind die Katecholamine Adrenalin (A), Noradrenalin (NA) und das Indolamin Serotonin.

Es ist zunächst wichtig zu wissen, daß die Monoamine die Blut-Hirnschranke nicht passieren können, wohl aber die Aminosäuren, aus denen sie durch Enzymwirkung entstehen. Die so entstandenen Monoamine können dann vor allem in den Granula der freien Nervenenden gespeichert, aus diesen durch Freisetzung aktiviert und durch neuerliche Speicherung inaktiviert werden. Wirksam werden die freigesetzten Monoamine an den Synapsen. Ihr Abbau erfolgt vorwiegend durch oxydative Desaminierung, für die hauptsächlich das Enzym Monoaminoxidase (MAO) verantwortlich ist. Die freien Monoamine werden im Gehirn gespeichert und pharmakologische Versuche machen es sehr wahrscheinlich, daß die wichtigsten Psychopharmaka die Speicherkapazität des Gehirns für Monoamine beeinflussen. Dabei hemmen die tri- und tetracyklischen Antidepressiva ihre Aufnahme in die Speicherzellen, während die MAO-Hemmer ihren weiteren Abbau verhindern. Dadurch kommt es in beiden Fällen zu einer Vermehrung der freien (aktiven) Monoamine im Bereich der Synapsen. Für die stimmungsaufhellende Wirkung wird die so erhöhte Serotoninkonzentration und für die Antriebssteigerung die Erhöhung der NA-Konzentration verantwortlich gemacht.

Neben diesen Mechanismen der Anreicherung kann ein gleicher Effekt auch durch eine agonistische Wirkung an adrenergen bzw. serotonergen Rezeptoren erzielt werden. So wird z.B. die Wirkungsweise der MAO-Hemmer vom Typ des Phenylcyclopropylamins erklärt, wobei diese Wirkung der diesen Stoffen immanenten Phenyläthylaminstruktur zuzuschreiben ist (66). Derselbe Effekt wird auch als Erklärung für die Wirkung von DL-Phenylalanin als Antidepressivum angenommen.

Gemäß den aufgeführten pharmakologischen Befunden ist die Wirksamkeit der angesprochenen Antidepressiva nur erklärbar, wenn man während der depressiven Phasen eine Verminderung der zentralen Monoaminkonzentrationen findet. Zumindest für NA und Serotonin ist dies nach MATUSSEK (47) nachweisbar.

2.2 Wirkung von Imipramin

Seit der Entdeckung der antidepressiven Wirkung des Imipramins 1957 durch KUHN (40) ist dieses Pharmakon eines der wichtigsten und am weitest verbreiteten Antidepressiva geblieben: Durch die depressionslösenden und leicht psychomotorisch aktivierenden Eigenschaften ist das Indikationsgebiet von Imipramin sehr weit gesteckt (Abb. 1).

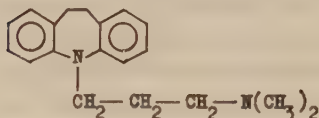


Abb. 1: Strukturformel von
Imipramin

Imipramin geht aus dem Neuroleptikum Chlorpromazin hervor, das wiederum aus der Antihistaminikumforschung stammt und 1952 von DELAY und DENIKER als Schizophrenietherapeutikum entdeckt wurde. Der Unterschied zwischen der Wirkung der chemisch sehr ähnlichen Pharmaka Imipramin und Chlorpromazin findet seine Erklärung in der unterschiedlichen dreidimensionalen Struktur dieser Stoffe. Dabei bestätigten neuere Untersuchungen (88) die früher aufgestellte Theorie von HIPPIUS (34), daß der Dreiring des Phenothiazins Chlorpromazin in einer Ebene liegt, während der Dreiring des Imipramins im mittleren Ring abknickt.

Für unsere Untersuchung sind die Studien, die die Wirkung von Imipramin auf den menschlichen Schlaf untersuchten, von Bedeutung. So fanden MONIER und KRUPP (54), daß Imipramin einen depressorischen Effekt auf die Formatio reticularis ausübt, ein Schlaf-EEG evoziert und vor dem Arousel schützt. Dies steht im Widerspruch zu den späteren Untersuchungen von BREZINOVA et al. (10), die eine Zunahme der Aufwachstadien während des Schlafes fanden. Diesbezügliche weitere Untersuchungen sind uneinheitlich.

Einheitlich dagegen sind folgende Wirkungen des Imipramins (69, 86, 10, 87):

- Reduktion der REM-Aktivität
- Verlängerung der REM-Latenz
- Zunahme des Schlafstadiums 2
- Zunahme der Tiefschlafstadien 3 und 4.

2.3 Wirkung von DL-Phenylalanin

Phenylalanin gehört zu den essentiellen Aminosäuren. Neben dem Einbau in Proteine, Abbau zu Phenylbrenztraubensäure und der Dekarboxylierung zu Phenyläthylamin könnte diese Aminosäure zusammen mit Tyrosin das Ausgangsprodukt der Katecholaminreihe sein (Abb. 2).

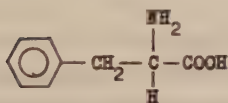


Abb. 2: Strukturformel von
DL-Phenylalanin

Sowohl Phenylalanin als auch Phenyläthylamin passieren leicht die Blut-Hirn-Schranke (15). Phenyläthylamin wirkt im Tierversuch stimulierend auf die Lokomotion (35), erhöht die Krampfschwelle (72) und führt zu einer Aktivierung des EEG (72).

Verschiedene Untersucherguppen (9, 16, 70) fanden mit Hilfe unterschiedlicher Methoden bei endogen-depressiven Patienten eine signifikant verringerte Ausscheidung von Phenyläthylamin. Andere Untersucher (71, 56) zeigten, daß Antidepressiva ebenso wie Elektroschocks einen Anstieg des zentralen Phenyläthylamingehaltes bewirken. Die Autoren nahmen aufgrund dieser Befunde an, daß ein Mangel dieser Substanz wesentlich am Auftreten von endogenen Depressionen beteiligt sei.

1966 war von BIRKMAYER (8) berichtet worden, daß unter der Infusion von L-Phenylalanin Depressionslösung und Antriebssteigerung beobachtet worden seien. Ähnliche Befunde teilten FISCHER et al. (16) mit und berichteten, daß in einer offenen Studie 17 von 23 Patienten auf Gabe von D-Phenylalanin eine vollständige Remission erreicht hatten. BECKMANN und LUDOLPH (5) überprüften diese Befunde, konnten sie bestätigen und

stellten fest, daß depressive Verstimmung sowie Antriebshemmung scheinbar besonders gut auf Phenylalanin ansprechen..

Wie schon erwähnt, scheint Phenylalanin die zentrale Phenyläthylamin-konzentration zu erhöhen. Dieses Phenyläthylamin wirkt vermutlich als Agonist zu Noradrenalin bzw. Serotonin und erzielt somit den gleichen Effekt wie die Antidepressiva vom Imipramintyp und MAO-Hemmer. Studien, welche die Wirkung von Phenylalanin auf den menschlichen Schlaf untersucht haben, sind uns nicht bekannt.

2.4 Elektroenzephalographische Untersuchungen im Schlaf

2.4.1 S c h l a f - E E G b e i m G e s u n d e n

Seit der Entwicklung der Elektroenzephalographie durch BERGER im Jahre 1929 (7) hat man versucht, den Schlaf in objektiv faßbare Eigenschaften einzuteilen. Die Entdeckung des REM-Schlafes durch ASERINSKY und KLEITMANN (2, 3) ermöglichte die heute international übliche Stadieneinteilung, die RECHTSCHAFFEN und KALES (68) in ihrem Manual ausgearbeitet haben. Sie unterteilten den Schlaf in Stadien, die durch bestimmte Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG) definiert sind.

Der REM-Schlaf ist gekennzeichnet durch Augenbewegungen, einen niedrigen Muskeltonus und ein dem Wachzustand ähnlichem EEG. Er entspricht im wesentlichen dem Traumschlaf. Der übrige Schlaf wird als Nicht-REM-Schlaf (NREM) bezeichnet. Er umfaßt die Schlafstadien 1 bis 4, wobei Stadium 1 dem leichten und Stadium 4 dem tiefen Schlaf entspricht. Die Stadien 3 und 4 werden wegen des gehäufteten Auftretens niederfrequenter Wellen im EEG auch unter dem Begriff Langsamer Schlaf (Slow Wave Sleep = SWS) zusammengefaßt.

Die einzelnen Schlafstadien werden im Laufe einer Nacht vom Schläfer in einer bestimmten Sequenz (W-1-2-3-4-3-2-REM-2...) durchlaufen. Dieser Zyklus wiederholt sich durchschnittlich viermal pro Nacht. Gegen Ende der Nacht werden die Stadien 3 und 4 kürzer und seltener, die REM-Phasen dagegen länger.

Schlaf und Wachen sind regulatorisch als Einheit zu betrachten, was u.a. aus der Entdeckung des ultradianen Ruhe-Aktivitäts-Zyklus zu schließen ist, der in verschiedenen Parametern während des Schlafens und Wachens durchgehend zu erfassen ist. REM-Schlaf und Neigung zum Delta(SWS)-Schlaf folgen nicht nur einem ca. 90min-Zyklus, sondern haben voneinander unabhängige circadiane Rhythmen, von denen nur der des Deltaschlafs unmittelbar vom Schlaf-Wach-Zyklus kontrolliert wird. Die Neigung zum Deltaschlaf ist am größten zu Beginn der Nacht, am geringsten um 9 Uhr früh. Die Neigung zum REM-Schlaf hat umgekehrt ihr prozentuales Maximum am Morgen bis ca. 9 Uhr, ihr Minimum im Beginn des Nachtschlafes. Diese rhythmische Struktur des Schlafes scheint eng mit dem subjektiven Schlafempfinden zu korrelieren (55); der in der Zeitstruktur gestörte Schlaf wird vom Patienten subjektiv als schlecht empfunden (55, 29, 30).

2.4.2 S c h l a f - E E G w ä h r e n d d e r D e p r e s s i o n

Unabhängig von der Schlaf- und Schlafstadiendauer empfindet der Depressive den Schlaf subjektiv als nicht erholsam, oberflächlich und gestört. Die Suche nach einem spezifischen "depressiven Schlafsyndrom" ist bis heute erfolglos geblieben. Das gemeinsame Ziel aller Untersucher ist es, im biologischen Bereich des Schlafes diagnostische Kriterien zur Klassifizierung der depressiven Syndrome zu entdecken und Aufschluß über deren pathogenetische Mechanismen zu gewinnen. Die vielversprechenden anfänglichen Ergebnisse (82, 51, 21, 28, 31, 32, 43, 44, 81, 89, 52) haben sich im selben Maße verwischt, wie zunehmend größere, medikationsfreie Patientengruppen, adäquate Kontrollgruppen und vor allem Längsschnittuntersuchungen einbezogen wurden.

Dennoch lassen sich einige charakteristische Abwandlungen im Schlaf der Depressiven erkennen. Meist haben depressive Patienten eine verkürzte Gesamtschlafzeit, eine längere Schlaflatenz und einen erhöhten Anteil an Wachstadien während der Nacht. Depressive wechseln häufiger die Schlafstadien, nach HAJNSEK sogar 60mal so häufig wie Gesunde (22). Stadium 4 tritt vermindert oder gar nicht, Stadium 1 dagegen vermehrt auf. Im Durchschnitt ist der REM-Schlaf leicht vermindert, normal oder leicht vermehrt, die REM-Intensität ist leicht erhöht, die REM-Latenz vermindert (24, 25, 42). Viele Autoren betonen, daß die Streubreite sämtlicher Schlafdaten, vor allem derer, die den REM-Schlaf betreffen,

bei der Depression gegenüber gesunden Kontrollgruppen erhöht ist. Nimmt man Längsschnittuntersuchungen hinzu, so zeigt sich, daß auch intraindividuell erhebliche Schwankungen von Nacht zu Nacht zu finden sind, die über die Variabilität bei Gesunden deutlich hinaus geht (51, 85).

Mittlerweile aber weiß man, daß kaum einer der genannten Parameter mit klinischen Parametern wie z.B. Depressionsskalen korreliert; nicht einmal, wie früher angenommen, die Deltaschlafverminderung (31, 20, 33, 50). Einzig die REM-Latenz scheint mit dem Schweregrad der Depression zu korrelieren (42) und darüber hinaus die Gruppe der sog. primären Depressionen von den sekundären, sowie unter den primären Depressionen die unipolaren von den bipolaren Verläufen zu differenzieren (46). Eine verminderte REM-Latenz wird als Ausdruck eines erhöhten REM-Druckes interpretiert (25, 26).

Sieht man die Schlafstörung als den Prototyp einer chronobiologischen Störung an, so gewinnt die Annahme der Untersucher Bedeutung, die ein spezifisches depressives Schlafsyndrom weniger in quantitativen Aspekten des Schlafes als vielmehr in einer Störung der zeitlichen Struktur vermuten (6, 62, 65). Gestützt wird diese Annahme durch folgende Befunde:

1.) Im Polygramm sind EEG, EOG und EMG häufig zeitlich dissoziiert (51), d.h. sie ändern sich zu Beginn und Ende eines Schlafstadiums nicht synchron.

2.) Die normale Stadiensequenz ist gestört, der Stadienwechsel viel häufiger (22, 51). KUPFER führt als Maß der Schlafkontinuität und Effizienz des Schlafes den Grad der Fragmentierung ein, der bei den schlafgestörten Depressiven signifikant erhöht ist (46).

3.) Die zeitliche Verteilung der Schlafstadien im Verlaufe der Nacht ist bei der Depression ebenfalls abgewandelt, wenn auch die Befunde nicht einheitlich sind. Das Wachstadium greift auf das letzte Drittel der Nacht über (21, 49). Verschiedene Autoren beschrieben eine relative Zunahme des REM-Schlafes im ersten Drittel und eine relative Abnahme im letzten Drittel (82, 43).

4.) Die Periodendauer des REM-Zyklus variiert bei Depressiven stark im Laufe einer Nacht, wobei häufig eine extreme Verkürzung der REM-Schlaf-Intervalle zu beobachten ist (22, 82, 51).

Nach PAPOUSEK weisen die aufgeführten Befunde sämtlich auf eine Störung der Zeitstruktur des Schlaf-Wach-Zyklus bei der endogenen Depression hin (62).

2.5 Cortisolsekretionsrhythmus

2.5.1 Cortisolsekretion beim Gesunden

Cortisol wird episodisch in 7 - 9 größeren Sekretionsepisoden an das Plasma abgegeben, die zusammen 6h 20min. dauern. Dazwischen sistiert die Produktion. Es werden vier Sekretionsphasen unterschieden:

Eine Phase minimaler Aktivität 4h vor bis 2h nach dem Einschlafen, eine erste nächtliche Phase, eine Hauptsekretionsphase in den Morgenstunden und eine Phase wechselnder Wachaktivitäten. Normalerweise sind diese Episoden mit dem Schlaf-Wach-Zyklus synchronisiert.

Es ist heute bekannt, daß die zentrale hypothalamisch-hypophysäre Regulation u.a. durch dopaminerge, cholinerge, noradrenerge und serotonerge Neurone mitgesteuert wird, wobei die letzteren als hauptsächlich verantwortliche Neurotransmitter für die Cortisolsekretion gelten. Hier ist darauf hinzuweisen, daß die Serotonin-Konzentration ähnlichen Schwankungen wie die Cortisol-Konzentration unterworfen ist. Dies ließ die Vermutung laut werden, Serotonin sei für den Cortisol-Tagesrhythmus verantwortlich, während Noradrenalin Einfluß auf die Höhe der Synthese- bzw. Sekretionsmenge haben soll. Die monaminergen Neurone wirken im Hypothalamus hemmend oder aktivierend auf Neurohormon-bildende Zellen. Diese geben sogenannte Release-Faktoren ab, die die Hypophyse zur Ausscheidung von ACTH neben HGH, Prolactin, Thyreotropin und gonadotropen Hormonen stimulieren. Diese steuern ihrerseits die peripheren endokrinen Organe, wobei das ACTH auf die Nebennierenrinde (NNR) wirkt und u.a. maßgeblich ist für die Cortisolsynthese und Cortisolsekretion.

2.5.2 Cortisolsekretion während der Depression

Intensive Studien über Störungen der Ketosteroide werden seit Beginn der 50-er Jahre betrieben. Damals untersuchte und fand man Zusammenhänge zwischen Stress-Situation und Cortisol-Dysregulation. Genauere Analysen dieser Zusammenhänge waren fast 10 Jahre lang Ziel der Cortisol-Forschung. Anfang der 60-er Jahre wiesen erste Veröffentlichungen darauf hin, daß auch bei depressiven Patienten eine Störung der Cortisol-Syn-

these bzw. -Sekretion vorliegt (11, 12, 73). Dies wurde in vielen weiteren Arbeiten bestätigt und genauer untersucht. Folgende Störungen wurden gefunden (74):

1. Erhöhung der Cortisol-Tagesproduktion auf das 2-fache der Norm,
2. Zunahme der Sekretionsepisoden (11-12) und der Zeit aktiver Sekretion ($8 \frac{1}{3}$ Std.),
3. Erhöhung der Sekretionsrate pro Episode,
4. Überlagerung der normalerweise abgrenzbaren Phasen durch Hypersekretion in allen Fällen, relativ am stärksten in der Phase vor und nach dem Einschlafen, relativ am geringsten in der Hauptsekretionsphase,
5. Maxima und Minima der absoluten Plasmakonzentration sind nicht gegenüber der Norm verschoben, die Amplitude des circadianen Rhythmus ist dagegen verringert,
6. Normalisierung nach klinischer Remission mit gewisser Verzögerung.

Die Untersucher behaupten, daß diese Befunde Ausdruck einer erhöhten hypothalamisch-neuroendokrinen Aktivität sind, die Folge einer Aktivierung bzw. Enthemmung der CRF-bildenden Zellen, wobei die normale periodische Hemmung der CRF ausfällt.

Bestätigung findet diese Behauptung durch die Ergebnisse des sog. Dexametason-Tests (13): Dexametason, ein synth. Glucocortikoid führt normalerweise, wenn es um Mitternacht appliziert wird, zu einer mindestens 24-stündigen Unterdrückung der Cortisolsekretion. 80 % der depressiv erkrankten Patienten reagieren darauf überhaupt nicht, was sich aber deutlich mit Besserung der Erkrankung ändert. Aus diesen Untersuchungen wird gefolgert, daß die depressionsbedingte Störung der Cortisolsekretion in zentralnervösen Strukturen manifestiert ist. Ein Zusammenhang mit der postulierten funktionellen Insuffizienz serotonerger und / oder noradrenerger Neurone, die von manchen Autoren für die Depressionsauslösung verantwortlich gemacht wird, wird diskutiert. In einer späteren Arbeit (75) bestätigt der Autor die gefundenen Ergebnisse und betont, daß bei stark ausgeprägten Depressionen eine ausgesprochene und langfristige Hypersekretion von Cortisol zu finden ist. Sie manifestiert sich vor allen Dingen am späten Nachmittag, am Abend und in den frühen Morgenstunden, also zu Zeiten, in denen die Cortisolsekretion normalerweise gehemmt ist. Die Hypersekretion geht mit der klinischen Remission zurück. Zum gleichen Ergebnis kam CAROLL (14) in seinen Bestimmungen der mittleren Cortisol-Plasmakonzentrationen bei Depressiven, die von anfänglich $13,3 \mu\text{g\%}$ nach klinischer Remission auf $8,3 \mu\text{g\%}$ fielen.

Zusammenfassend bleibt folgendes festzuhalten:

Depression-Patienten haben eine deutlich erhöhte mittlere Cortisol-Plasma-Konzentration und eine gestörte Sekretions-Tagesrhythmik.

3. Fragestellung

Die vorliegende Untersuchung wurde aus folgenden Überlegungen durchgeführt:

- 1) Sind langdauernde fortlaufende polygraphische Ableitungen möglich
 - a) im Hinblick auf die Zumutbarkeit gegenüber dem Patienten und dessen Cooperationsbereitschaft,
 - b) mit Hilfe des Stationspersonals, ohne Beeinträchtigung des normalen Stationsbetriebes?
- 2) Lassen sich eine Methodik und Kriterien finden
 - a) zur Auswertung und Einteilung von Wachstadien,
 - b) zur Darstellung von Schlafrhythmik und eventuellen rhythmischen Aktivitäten am Tage?
- 3) Wie ändert sich der polygraphisch erfaßbare Schlaf der Patienten während und nach dieser Langzeit-Therapie mit den Antidepressiva Imipramin und Phenylalanin?
- 4) Wie ändert sich das Cortisolsekretionsmuster im Laufe dieser Therapie?
- 5) Welche Ergebnisse zeigt der Vergleich von Imipramin und Phenylalanin hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung?
- 6) Ergeben sich unter dieser Therapie Veränderungen nur im Schlaf, oder gibt es Hinweise dafür, daß sich solche eventuellen Veränderungen auch am Tage fortsetzen?

Da es sich um eine methodische Arbeit handelt, soll sie an nur wenigen Patienten durchgeführt werden.

4. Patientenkollektiv und Methodik

4.1 Auswahl der Patienten

Die Versuchspersonen (VP) waren vier stationäre Patienten der Psychiatrischen Klinik der Universität München (Tab. 1).

VP	Alter	Geschlecht	Diagnose / ICD-Nr.	Bisherige Medikation
1	36 J.	weiblich	Endogene Depression bei schizoider Persönlichkeit. ICD-Nr. 296.2	div. Schlafmittel, Jurmun, Saroten
2	51 J.	männlich	Endogene Depression. ICD-Nr. 296.2 DD: Depressives Syndrom bei schizo-affektiver Psychose. ICD-Nr. 295.7	Taxilan, Tofranilkur ES-Kur, Haldol, Truxal, Lyogen, Artane, Ciatyl
3	20 J.	männlich	Endogene Depression. ICD-Nr. 296.2	
4	31 J.	weiblich	Endogene Depression. ICD-Nr. 296.2	Saroten

Tab. 1 : Alter, Geschlecht, Diagnose und bisherige Medikation.

Vor Beginn der Studie stand nicht fest, wieviele Patienten mit diesem Programm untersucht werden sollten. Die Pharmakonverteilung erfolgte im Doppelblindverfahren. Nach vier Patienten wurde der Code zum erstenmal gebrochen. Es ergab sich ein Verhältnis Imipramin zu Phenylalanin von 2 : 2.

4.2 Untersuchungsprogramm

Die Untersuchungen wurden zwischen Mai und Dezember 1977 nach Art einer

Doppelblindstudie durchgeführt. Dieses Sonderprogramm war auf 34 aufeinander folgende Tage verteilt, beginnend mit Tag -2 bis Tag 31 (siehe Abb. 4). Sechs Untersuchungsblöcke sollten Verlauf und Ergebnisse des Programms erfassen und dokumentieren:

- 1) Polygraphische Ableitungen,
- 2) Psychiatrische Beurteilungen,
- 3) Cortisol,
- 4) Kreislauf,
- 5) Motorische Aktivität,
- 6) Temperatur.

4.3 Polygraphische Ableitungen

Pro Versuchsperson wurden vier polygraphische Ableitungen über 36 h, Beginn 20 h, Ende 8 h, vorgenommen. Mit Beendigung der bisherigen Behandlung begann am Tag -2, um 20 h die erste fortlaufende telemetrische Ableitung. Am Tag 0 endete die erste Ableitung am 8 h.

Dieser Ablauf wiederholte sich am Tag 7, 8, 9, am Tag 15, 16, 17, und am Tag 23, 24, 25 (siehe Abb. 4).

Untersuchungstag:

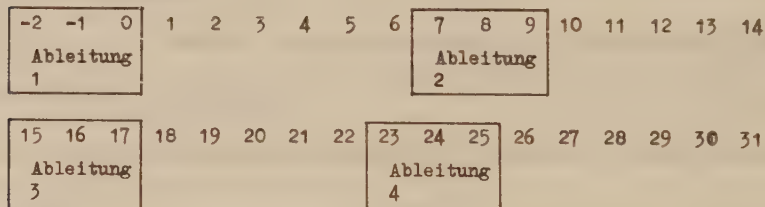


Abb. 4.

Die telemetrischen Ableitungen erfolgten mit dem Polygraph "Schwarzer R 16". Acht Mayo-Elektroden (E) wurden mit Kollodium bzw. Kleberingen an folgenden Stellen angebracht:

- 1 E für das EEG occipital links,
- 2 E für das EOG an den lateralen Augenwinkeln,
- 1 Referenzelektrode für EEG und EOG hinter dem rechten Ohr am processus mastoideus,

2 E an den mm. mylohyoidei für das EMG und
2 E als Erden an der Stirn (siehe Abb. 5).

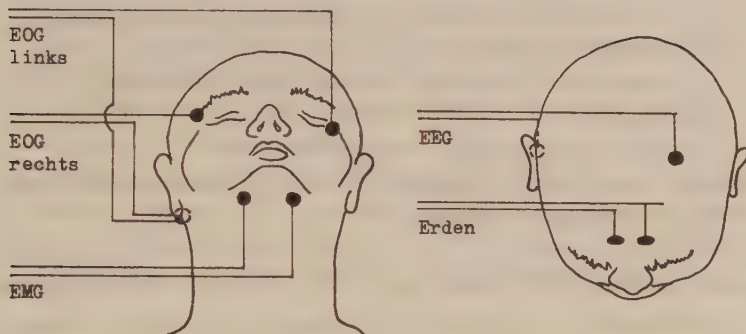


Abb. 5.

Auf vier Kanälen des Telemetriegerätes wurden damit folgende Aktivitäten aufgezeichnet:

- Kanal 1: EEG - occipitale E links gegen indifferente E rechts,
- Kanal 2: EEG - E rechtes Auge gegen indifferente E rechts,
- Kanal 3: EEG - E linkes Auge gegen indifferente E rechts,
- Kanal 4: EMG - E rechter m. mylohyoideus gegen E linker m. mylohyoideus.

4.4 Auswertung der polygraphischen Nacht-Ableitungen

Die visuelle Auswertung erfolgte nach den von RECHTSCHAFFEN und KALES angegebenen Kriterien (68).

4.4.1 Schlafvariable

Es wurden folgende Schlafvariable ausgewertet:

- a) Gesamtschlafzeit (Total Sleep Time = TST) - gesamte Aufzeichnung minus Wachzeit,
- b) Stadien 1, 2, 3, 4 und REM. Von jedem Stadium wurde der prozentuale Anteil am TST berechnet, von Stadium 1 und Stadium REM

zusätzlich die absolute Zeit in Minuten,

- c) REM-Latenz - die Zeit, die vom ersten Auftreten von Stadium 1 bis zum ersten Auftreten von REM-Schlaf verbracht wurde,
- d) Stadium 4-Latenz,
- e) REM-Dichte - die Anzahl der REM-Phasen während TST,
- f) Movements,
- g) SWS - Slow Wave Sleep, Stadium 3 und 4.

Tabelle 2 zeigt Durchschnittswerte für verschiedene Schlafvariable, ermittelt an gesunden Probanden.

Schlafvariable	V - Gruppe 1 (Klinik)	V - Gruppe 2 (Williams)	V - Gruppe 3 (Schneider)	Norm- bereich
TST min		408		
Stage 1 %	10,5	7	10,5	4 - 13
Stage 2 %	59	59,7	42	45 - 60
Stage 3 %	9	5,5	14	6 - 15
Stage 4 %	5,5	3,5	17	4 - 16
SWS %	14,5	9	31	10 - 30
Stage REM %	16	25	17	16 - 27
REM-Latenz min		75		
REM-Cyclus min		103		90 -120

Tab. 2 : Durchschnittswerte für verschiedene Schlafvariable. Diese Normwerte wurden an gesunden Probanden ermittelt. Die prozentualen Anteile der obigen Werte sind in den Originaltexten auf SPT bezogen. Da wir mit TST arbeiten, wurden die Werte auf die entsprechenden Anteile an TST umgerechnet.

4.4.2 Schlafzyklen und Schlafrhythmen

Zur Darstellung und Beurteilung von Schlafzyklen und -Rhythmen bedienen wir uns der einzelnen Schlafprofile, eine graphische Darstellung der

zeitlichen Aufeinanderfolge der einzelnen Schlafstadien (siehe als Beispiel Abb. 6). Aus diesem Profil lassen sich folgende Rhythmen beurteilen:

- a) einen Delta-Schlaf-Zyklus: der Minutenabstand zwischen dem Auftreten von zwei SWS-Perioden,
- b) einen REM-Schlaf-Zyklus: der Minutenabstand zwischen dem Auftreten von zwei REM-Perioden,
- c) die circadianen Rhythmen von REM- und Delta-Schlaf: sie sind nur visuell beurteilbar. Wir bedienen uns dabei der Dauer der jeweiligen Phasen. So nimmt z.B. in Abb. 6 die Dauer der REM-Phasen zum Schlafende hin zu, während die Länge der SWS-Phasen abnimmt.

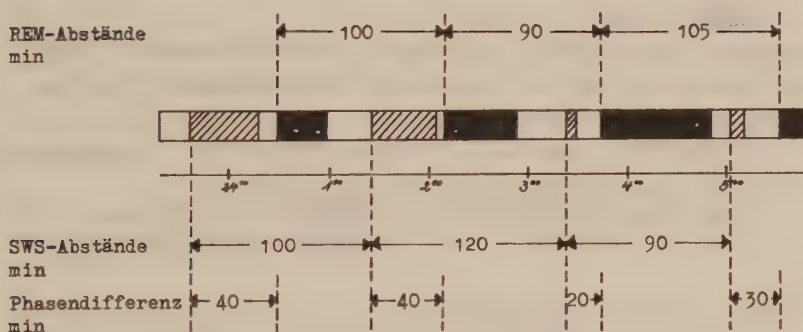


Abb. 6 : Nachtschlafprofil eines gesunden Probanden mit REM- und Delta-Schlaf-Zyklen und Phasendifferenz.

REM
SWS
Stad. 1+2

4.5 Auswertung der polygraphischen Tag-Ableitungen

Als Bewertungsgrundlage für die visuelle Auswertung diente die Wachstadieneinteilung nach SIMON (79), die wir modifizierten (Tab. 3).

Stadium 4 :	Muskel- bzw. Bewegungsaktivität stört in allen 4 Kanälen. EEG und EOG-Aufzeichnungen nicht mehr lesbar.
Stadium 3 :	Muskel- bzw. Bewegungsaktivität stört in einem oder zwei Kanälen. EEG-Aufzeichnungen nicht mehr lesbar.
Stadium 2 :	Alle Kanäle gut ablesbar, gemischtwelliges EEG, deutliche Augenbewegungen, hoher Muskeltonus.
Stadium 1 :	Alpha-EEG, seltene Augenbewegungen, geringer Muskeltonus

Tab. 3 : Wachstadieneinteilung.

Nachdem uns keine probate Darstellung der Tages-EEG-Auswertung bekannt ist, versuchen wir auf zwei verschiedene Methoden aussagekräftige Darstellungen dafür zu finden:

- a) Intervall - Auswertung, - das Tages-EEG wurde ab 7 h morgens bis 21 h abends im 2-Stunden-Intervall ausgewertet,
- b) Fortlaufende Auswertung - zur Beurteilung der Tageszyklen.

4.5.1 Tageszyklen

Einige Rhythmusforscher konnten nachweisen (57, 18, 38), daß auch der Tagesablauf körperlichen und geistigen Aktivitäts-Rhythmen unterworfen ist. KLEITMAN (38) vermutet, daß dieser Rhythmus ultradian ist und seine Fortsetzung in den Schlafrhythmen findet. Diesen, durchgehend durch Tag und Nacht zu verfolgenden Rhythmus, nennt er "Basic-Rest-Activity-Cycle". Einige Untersucher konnten diesen Rhythmus nachweisen und stellten einen ca. 90-minütigen Aktivitäts-Zyklus dar. Die Periodenlänge der bestpassenden Sinuskurve liegt, je nach Untersuchung, im allgemeinen zwischen 80 und 110 Minuten.

4.5.2 Graphische Darstellung der Tageszyklen

Nach den Kriterien unserer Tages-EEG-Auswertungen ergibt sich, daß die Wachstadien 3 und 4 stärkere körperliche Aktivitäten repräsentieren,

während die Wachstadien 1 und 2 als körperliche Ruhephasen gewertet werden können.

Bei der Auswertung wurde dies wie folgt berücksichtigt: Stadium 3 und 4 wurden, wenn sie aufeinander folgten, d.h. ohne Unterbrechung durch Stadium 1 oder 2, zusammengefaßt und nach ihrem zeitlichen Auftreten kontinuierlich über die gesamte Wachzeit aufgezeichnet. Die Zwischenräume, die dadurch entstehen, stellen zwangsläufig die Ruhephasen aus Stadium 1 und 2 dar (Abb. 7):



Abb. 7 : Graphische Darstellung der Tageszyklen. Stad. 1+2 
Stad. 3+4 

4.6 Zusammenfassende Auswertung der Tag- und Nacht-Ableitungen

Um eine fortlaufende Analyse der Rhythmusänderungen darstellen zu können, wurde die graphische Auswertung über 36 Stunden zusammenhängend aufgezeichnet (siehe Anhang: Faltblatt). Zur Beurteilung des fortlaufenden EEG wurden die Aufzeichnungen mit einer in 90 Minuten (± 20) unterteilten Skala unterlegt. Dabei wurde versucht, eine maximale Übereinstimmung mit den REM- bzw. mit den Tagesaktivitätsphasen zu erreichen.

4.7 Psychiatrische Beurteilung

Die Selbstbeurteilung der Patienten wurde mit Hilfe der Befindlichkeitsfragebögen nach van Zerssen und der 100 mm Skala durchgeführt (Abb. 8). Mit Hilfe des Hamilton-Bogens wurde die Beurteilung von Seiten des Behandlers vorgenommen. Durch diese Beurteilung sollte ein Vergleich zwischen subjektiver und objektiver Befindlichkeitsbewertung möglich sein.

An den Programmtagen -1, 1, 3, 5, 8, 10, 16, 20, 24 und 30 wurden, beginnend um 7 h bis 21 h, im 2-Stunden-Intervall, die 100 mm Skala, um 9 h und 18 h die van Zerssen-Bögen und Hamilton-Bögen ausgefüllt.

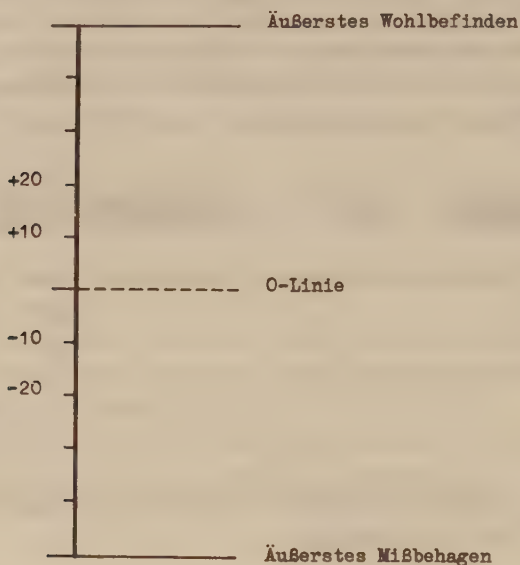


Abb. 8 : Zur besseren optischen Auswertung teilten wir die 100 mm in zwei Hälften zu je 50 mm. Diese Linie wurde als O-Linie angenommen. Darüber liegt der Bereich des Wohlbefindens - als positiver Bereich mit +1 bis +50 bewertet, darunter der Bereich des Mißbehagens - als negativer mit -1 bis -50 bewertet.

4.8 Cortisolbestimmung

An den Untersuchungstagen -1, 8, 16, 24 wurde den Versuchspersonen, beginnend um 7 h, alle 2 Stunden bis 21 h Blut zur Bestimmung der Cortisol-Plasmakonzentrationen abgenommen. Die Konzentrationsbestimmung wurde mit dem Radio-Immun-Assay-Verfahren vorgenommen.

4.9 Kreislaufmessungen

Zur Überwachung der Kreislauftätigkeit wurde in gleichen Abständen, am Tag 0, 15 und 30 ein EKG aufgezeichnet. An den Tagen -1, 8, 16 und 24, beginnend um 7 h bis 21 h, wurde alle 2 Stunden der Puls und um 7 h, 12 h und 16 h der Blutdruck gemessen.

4.10 Motorische Aktivitätsmessung

Während des Programms trugen die Versuchspersonen anfangs an der rechten Hand, später am Bein, eine Meßuhr zur Festlegung motorischer Aktivität. Die Meßuhr war eine umgebaute Armbanduhr, derart, daß sie durch eine Unruhe Bewegungen als Minuten, Stunden und Tage (durch Datumsanzeige) registrierte. Jede zweite Stunde wurde die Uhr abgelesen. Als Einheiten zählten die Minuten, die graphisch aufgetragen wurden.

4.11 Temperaturmessung

An den Untersuchungstagen -1, 8, 16, 24 wurde, beginnend um 7 h bis 21 h alle 2 Stunden mit einem Minimum-Maximum-Thermometer im Mund die Temperatur gemessen.

4.12 Medikation

Die Medikation von Imipramin bzw. Phenylalanin siehe Tabelle 4.

VP	Applikationstag	8h	12h	17h
1,2,3,4.	Tag 0	-	25	25
	Tag 1 und 2	25	25	25
	Tag 3 bis 30	50	50	50
	Dosis in mg			

Tab. 4.

4.13 Untersuchungsprotokoll

An den Ableitungstagen wurde vom Untersucher ein vorgegebenes Protokoll ausgefüllt, das den Verlauf der Untersuchung kurz dokumentieren und den Ablauf der sich wiederholenden Messungen vereinfachen sollte. Dazu wurde während der gesamten Zeit der 36 Stunden-Ableitung ein Protokoll über das Verhalten des Patienten geführt (unruhig, Besuche, WC, Fernsehen, Lesen usw.). Diese Aufzeichnungen dienten zur Unterstützung der visuellen Auswertung der telemetrischen Ableitungen.

5. Ergebnisse

Mit allen vier Versuchspersonen konnte das gesamte Programm durchgeführt werden.

5.1 Einzelfalldarstellung VP 1

Kurze Anamnese:

Die 37 jährige Ordens- und Krankenschwester litt seit Herbst 1976 an Schlafstörungen und zunehmender Depression. Im Dezember 1976 erstmals Schlafmittelintoxikation, nach Entlassung aus dem Krankenhaus wieder Dienst als Stationsschwester. Im April 1977 Suicidversuch.

Die Patientin war ohne Bezugsperson aufgewachsen und wegen Kontaktschwierigkeiten und Vereinsamung mit 18 Jahren in ein Kloster eingetreten. Verschllossen, schweigsam, mit vermindertem Antrieb und reduzierter Psychomotorik, mit zunehmender Depression, schweren Schlafstörungen und einer deutlich schizoiden Persönlichkeitsstruktur wurde die Patientin stationär aufgenommen.

Diagnose:

Endogene Depression, 2. Phase, bei schizoider Persönlichkeit mit Suicidversuch.

Medikament und Dosierung:

VP 1 erhielt während des Versuchprogrammes das Medikament PHENYLALANIN. Die Dosierung entspricht Tab. 4.

Subjektive Änderung des Befindens unter Medikation:

Nach etwa 14 Tagen war die Patientin in der Lage, ohne Gesprächsabbruch einige Schwierigkeiten zu besprechen. Gegen Ende des Versuches litt sie nicht mehr an Schlafstörungen, war adäquat im Kontakt, mit gutem Antrieb und ohne pathologische Stimmungsschwankungen.

EEG:

Zur Beurteilung des Ergebnisses siehe Tab. 5.

Tab. 5: Schlafvariable der 8 Ableitungenächte.

	Ableitung 1		Ableitung 2		Ableitung 3		Ableitung 4	
	1. Nacht	2. Nacht	1. Nacht	2. Nacht	1. Nacht	2. Nacht	1. Nacht	2. Nacht
TST	425	488	512	485	446	375	345	509
Stadium 1	%	23,5	22,3	23,5	16,8	19,5	7,0	31,4
		100	109	120	75	73	24	160
Stadium 2	%	27,3	33,7	45,9	30,8	33,1	49,0	47,5
		116	167	235	137	124	171	242
Stadium 3	%	13,6	13,8	9,9	7,0	8,0	10,0	7,9
		58	67	51	31	30	33	40
Stadium 4	%	11,6	6,4	1,2	18,2	17,2	23,5	1,6
		49	31	6	82	64	81	8
Stadium REM	%	24,0	23,8	19,5	27,2	22,2	10,5	11,6
		102	116	100	121	84	36	59
Latenz REM	min	16	56	62	52	67	58	154
Latenz Stad. 4	min	6	17	-	18	18	18	128
SWS	%	25,2	20,2	11,1	25,2	25,2	33,5	9,2
		107	98	57	113	94	114	48
REM Dichte		5	5	6	6	5	7	4
Movements		77	42	88	51	41	48	71

Zur Beurteilung des Ergebnisses wird jeweils die 2. Nacht einer Ableitung herangezogen. Da die 36h-Ableitungen im Abstand von 7 Tagen durchgeführt wurden, zählten wir die jeweils 1. Nacht als Adaptationsnacht.

Auffälligste Befunde:

- Starke Verkürzung der Gesamtschlafzeit in Ableitung 3,
- Stadium 1, starke Abnahme in der 2. Ableitung um 13,6 %, Zunahme in der 4. Ableitung um 9,1 % gegenüber 1. Ableitung,
- Stadium 2, Zunahme um 35 % in der 2. Ableitung und 14 % in der 4. Ableitung,
- Stadium 3, Abnahme um über 50 % in Ableitung 3 und 4,
- Stadium 4, starke Abnahme in Ableitung 4, dagegen starke Zunahme in Ableitung 3 gegenüber Ableitung 1,
- REM, extreme REM-Reduktion in der 2. Ableitung, dabei Verdoppelung der REM-Dichte und Verdreifachung der Länge der REM-Latenz. In der Ableitung 3 entsprechen die Werte der Ableitung 1, in der Ableitung 4 wieder deutliche Abnahme des Stadium REM, wieder ähnlich starke Zunahme der REM-Latenz wie bei Ableitung 2, dagegen aber keine Veränderung der REM-Dichte.

Schlafzyklen und -Rhythmen und Tages-EEG:

Die nachfolgenden Ergebnisse werden dem Faltblatt entnommen:

Bei der Gesamtbetrachtung der 36h-Ableitung ist keine Desynchronisation der ultradianen Rhythmen (siehe Minuten-Rhythmus-Skala) und Zyklen festzustellen, ausgenommen zwei Abweichungen:

- 1) Eine Delta-Schlaf-Reduktion in der 1. Nacht und eine starke REM-Reduktion in der 2. Nacht der Ableitung 2. Dies führt notwendigerweise zu einer - i.S. der Rhythmuslehre - Desynchronisation des Schlafes.
- 2) Eine Verschiebung des Maximums der REM-Aktivität in der 4. Ableitung, d.h. in der 1. und 2. Nacht treten die REM-Maxima nicht am Ende der Nacht, sondern zu Beginn (1. Nacht) bzw. in der Mitte des Schlafes auf (2. Nacht).

Psychiatrische Beurteilung:

Hamilton: Zu Beginn des Sonderprogramms ergab die HAM-Auswertung eine Punktezahl von 24, die während des Versuches kontinuierlich abnahm und, mit kurzem Anstieg in der zweiten Hälfte am Tag 20 auf 14 Punkte, am Ende der Untersuchung auf 3 Punkte abgefallen war. Eine deutliche Besserung um 21 Punkte (Abb. 11).

Tag 24: Kontinuierlicher Anstieg ohne Schwankungen von -3 auf +20. Diese morgendliche Tendenz zum Mißbehagen ist evt. durch Ableitung 4 zu erklären, die einen gewissen Stress für die Pat. bedeutete. Diese Vermutung wird durch die Auswertung der Self-ratings nach v. Zerssen bekräftigt (Abb. 10).

BL Rating fällt von 21 auf 13 Punkte. Besserung um 38 %.

Während des 30-tägigen Untersuchungsablaufes zeigten sich bei BF-S, BL' und BL Ratings einmalige Verschlechterungen an den Tagen -1, 3, 10 und 24. Besonders auffallend ist dabei die Verschlechterung am Tag 24, die - wie bereits erwähnt - wohl auf die Belastung durch Ableitung 4 zurückzuführen ist.

BL⁰ Rating unterliegt kaum Schwankungen, beginnend bei 11 Punkten kommt es zu einem Abfall auf 6 Punkte. Besserung um 45 % (Abb. 9).

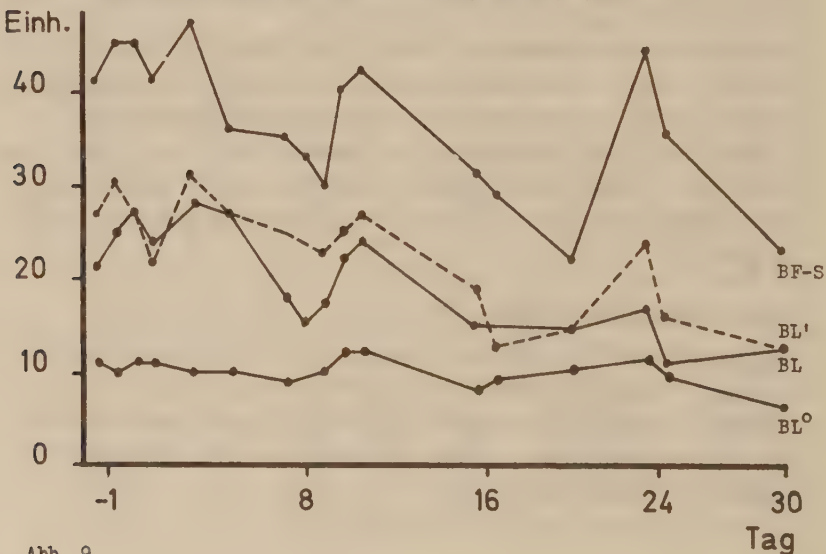


Abb. 9

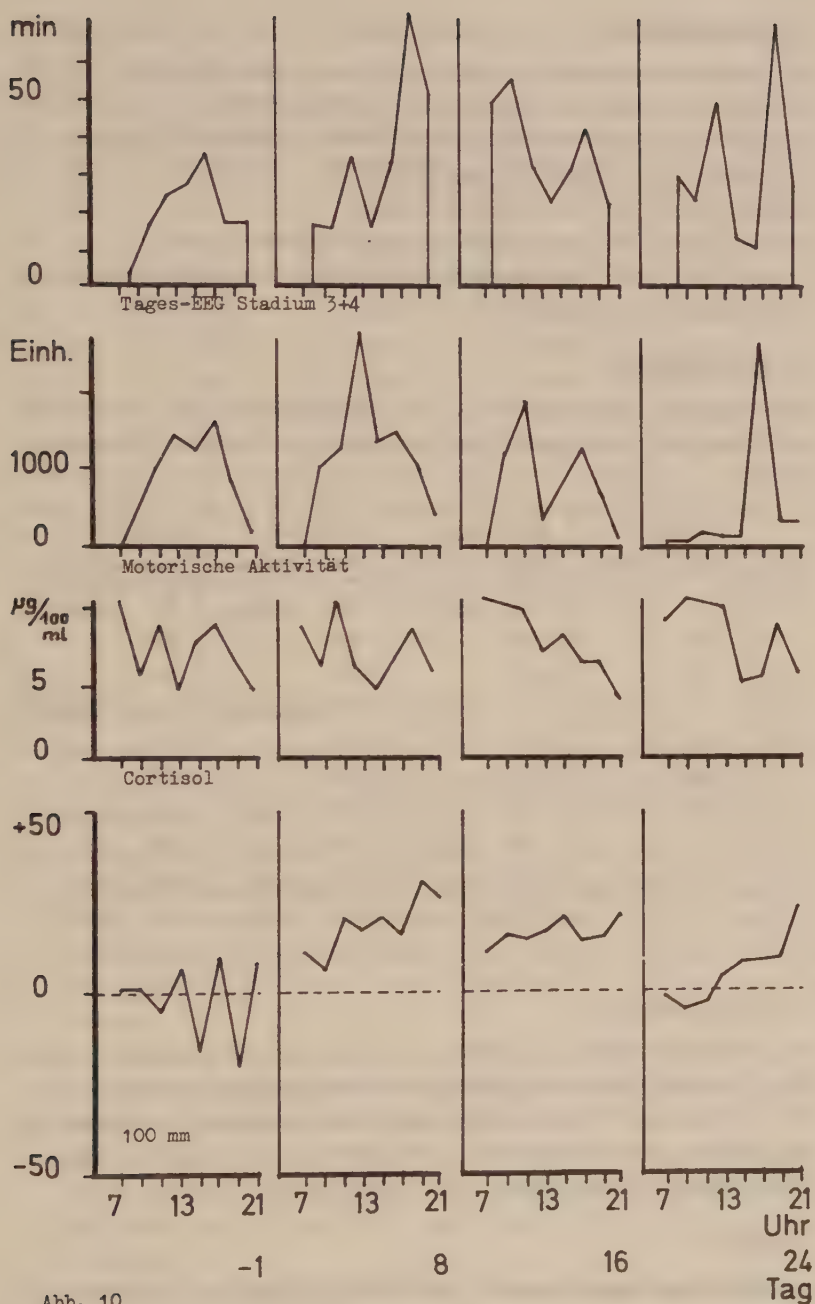


Abb. 10

Cortisolsekretion:

Die Cortisolsekretionswerte wurden graphisch aufgetragen (Abb. 10). So ist eine Beurteilung der Tages-Cortisolsekretion möglich.

Am Tag -1 zeigt die Cortisolsekretion starke Schwankungen. Auffällig ist ein großer Nachmittagssekretionsgipfel.

Am Tag 8 zeigt sich ein ähnliches Bild.

Am Tag 16 fällt die Plasmakonzentration kontinuierlich ab.

Am Tag 24 ist wieder ein ausgeprägter Gipfel in der Sekretionskurve am späten Nachmittag zu erkennen.

Kreislaufmessungen:

Diese Messungen ergaben Werte, die aus nachfolgender Tab. 6 zu ersehen sind. Sie zeigen keine auffällige Veränderung im Laufe der Behandlung.

Uhr	Ableitung 1		Ableitung 2		Ableitung 3		Ableitung 4	
	Puls	Blutdr.	Puls	Blutdr.	Puls	Blutdr.	Puls	Blutdr.
7	88	100/75	88	100/65	88	100/80	82	120/70
9	80		90		88		86	
11	92		96		88		78	
12		110/75		110/70		110/80		110/70
13	88		88		80		80	
15	88		78		88		72	
17	92	100/70	78	110/80	92	120/90	80	110/70
19	90		88		90		88	
21	80		88		92		88	

Motorische Aktivität:

Die angezeigten Minuten der Meßuhr als Einheiten aufgetragen ergaben am Tag -1 eine mot. Aktivität mit einem Maximum zwischen 13h und 17h, am Tag 8 größere Aktivität am Mittag, im wesentlichen aber ein Maximum. Am Tag 16 zeigt sich eine Teilung in zwei Maxima, um 11h und 17h, und am Tag 24 ebenfalls zwei Maxima um 11h und 17 h (Abb. 10).

Temperatur:

Die gemessenen Temperaturwerte zeigt Tab. 7. Rhythmische Vorgänge bzw.

Veränderungen sind bei den Temperaturwerten nicht festzustellen.

Uhr	Ableitung 1 Temperatur	Ableitung 2 Temperatur	Ableitung 3 Temperatur	Ableitung 4 Temperatur
7	37,00	37,00	36,55	36,90
9	36,50	37,10	36,70	36,90
11	37,14	37,10	36,85	36,80
13	36,90	36,95	36,75	36,80
15	37,24	36,54	36,70	36,60
17	37,24	37,30	36,45	37,10
19	36,78	36,69	37,20	36,80
21	36,54	36,58	37,10	36,60

5.1.1 Zusammenfassende Ergebnisdarstellung VP 1

1. REM - REM-Latenz - HAM: (Abb. 11)

- Man erkennt eine direkte Abhängigkeit der gesamten REM-Dauer und REM-Latenz in der Weise, daß bei hoher REM-Dauer die REM-Latenz kurz ist und umgekehrt.
- Verfolgt man den Verlauf dieser Parameter, so fällt auf, daß nach anfänglich hohem REM-Anteil am Schlaf mit kurzer REM-Latenz, bedingt durch Pharmakonwirkung, eine starke REM-Reduktion in Ableitung 2 mit starker REM-Latenz - Verlängerung folgt. Gleichzeitig verbessert sich die Depressionssymptomatik (HAM) zu Ableitung 2 erheblich (von 24 auf 8 Punkte).
- In Ableitung 3 ist ein Anstieg des Stadiums REM zu erkennen, begleitet von einer REM-Latenz - Verringerung (im Vergleich zu Ableitung 2). Die Depressionssymptomatik bessert sich weiter (3 Punkte).
- In Ableitung 4 folgt eine Abnahme der REM-Dauer bei gleichzeitiger starker Zunahme der REM-Latenz. Die geringe Verschlechterung des HAM-Scores zwischen Ableitung 3 und 4 bessert sich mit und nach Ableitung 4.

Dennach läßt sich eine direkte Korrelation dieser drei Parameter erkennen.

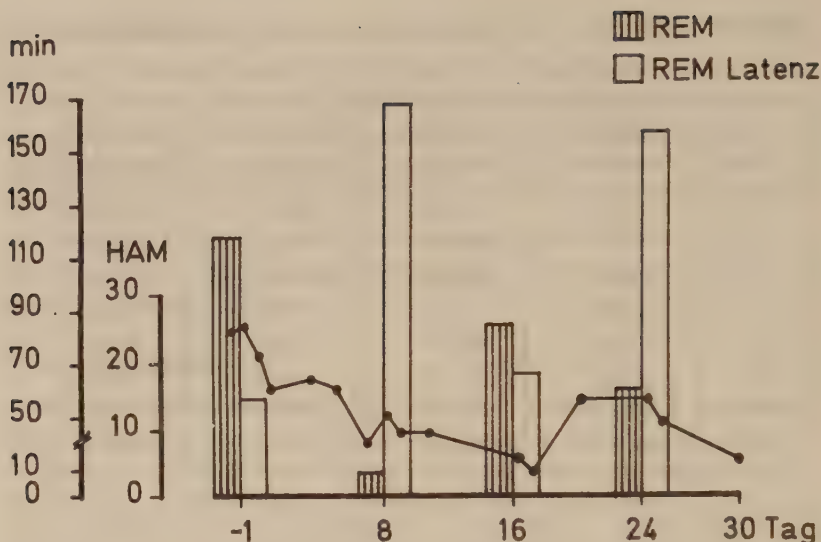


Abb. 11

2. Nacht- und Tag- Rhythmen und Zyklen - Cortisol - Intervallauswertung von mot. Aktivität und Tages-EEG:

Der primär gestörte Cortisolsekretionsrhythmus (Ableitung 1 und 2) verbessert sich ab Ableitung 3 entscheidend (Abb. 10). Auffällig ist dabei die gleichzeitige Änderung der circadianen Tagesaktivitätsrhythmik, d.h. das Aktivitätsmaximum, das bei Ableitung 1 und 2 mehr am Nachmittag zu finden ist (vor allem Ableitung 2), verschiebt sich eindeutig zum Vormittag in Ableitung 3 und 4. Dieser Effekt ist ebenso nachweisbar mit Hilfe der Intervallauswertung von mot. Aktivität und Tages-EEG (Abb. 10).

3. Psychiatrische Beurteilung:

Die selfrating-scores (v. Zerssen, 100 mm Skala) zeigen den gleichen Verlauf wie die Behandler-Beurteilung nach HAM (Abb. 9, 10, 11).

5.2 Einzelfalldarstellung VP 2

Kurze Anamnese:

Der früher gesellige 51 jährige Maschinenbauer und Mechaniker erkrankte 1951 an religiösen Wahnideen (die Großmutter litt ebenfalls an religiösem Wahn, der Onkel war depressiv veranlagt). 1961 erstmals stationäre Behandlung im Hause. Versündigungswahn, Angst abgehört und gelenkt zu werden und optische Halluzinationen waren die auffälligsten pathologischen Veränderungen am Patienten. Behandlung mit Taxilan, eine Tofranilkur und eine ES-Kur waren von fraglichem Erfolg. 1968 erneute psychopathologische Auffälligkeiten mit Wechsel zwischen Teilnahmslosigkeit und Aggressivität. 1969 - 1976 Alkoholabusus. Im Mai 1976 wurde eine Behandlung mit Haldol, Truxal, Lyogen, Artane und Ciatyl durchgeführt, die zu einer guten Remission führte. Dezember 1976 wurde der Patient vorläufig berentet.

Er litt seit mehreren Monaten unter Schlafstörungen, wirkte gehemmt-depressiv und zeigte deutliche psychomotorische Verlangsamung und reduzierte Kontaktfähigkeit.

Diagnose:

Endogene Depression. Depressives Syndrom bei schizoaffectiver Psychose.

Medikament und Dosierung:

VP 2 erhielt während des Versuchsprogramms das Medikament PHENYLALANIN. Die Dosierung entspricht Tab. 4.

Subjektive Änderung des Befindens unter Medikation:

Insgesamt gewann der Patient im Laufe des Aufenthaltes geringfügig an Antrieb.

EEG:

Zur Beurteilung wird jeweils die 2. Nacht einer Ableitung herangezogen (Tab. 8).

Auffälligste Befunde:

- Stadium 1 und 2, Abnahme in Ableitung 3 um 10 % und Zunahme in Ableitung 4 um 15 % gegenüber Ableitung 1,
- SWS, konstante Abnahme während 2., 3. und 4. Ableitung um 19 % gegenüber Ableitung 1,

Tab. 8: Schlafvariable der 8 Ableitungsnächte.

		Ableitung 1		Ableitung 2		Ableitung 3		Ableitung 4	
		1. Nacht	2. Nacht	1. Nacht	2. Nacht	1. Nacht	2. Nacht	1. Nacht	2. Nacht
TST	min	555	535	540	590	655	545	570	590
Stadium 1+2	%	56,0	49,0	60,0	48,0	48,0	38,0	43,0	63,0
	min	309	268	322	286	312	206	244	391
SWS	%	19,0	34,0	24,0	25,0	23,0	21,0	32,0	15,0
	min	104	182	131	147	152	113	185	86
Stadium REM	%	25,0	17,0	16,0	27,0	29,0	41,0	25,0	22,0
	min	142	91	87	157	191	226	141	133
Latenz REM	min	108	120	64	63	84	36	90	93

- REM, Verdoppelung in Ableitung 3 gegenüber Ableitung 1,
- REM-Latenz, Abnahme in Ableitung 2 um die Hälfte, weitere Abnahme in Ableitung 3 um $\frac{3}{4}$ und darauffolgender Anstieg in Ableitung 4 auf $\frac{3}{4}$ gegenüber Ableitung 1.

Schlafzyklen und -Rhythmen, Tages-EEG:

Die nachfolgenden Ergebnisse werden beiliegendem Faltblatt entnommen:

Bei der Gesamtbetrachtung der 36h-Ableitung fällt auf:

1) daß der Patient an allen 4 Ableitungstagen in regelmäßigen Abständen schläft, wobei die Tiefschlafstadien 3 und 4 nicht auftreten, wohl aber REM.

2) Die ultradianen REM und Delta-Schlafzyklen sind in der 1. Nacht der Ableitung 1 (statt ca 90 min 140 bzw. 240 min) und in der 1. Nacht der Ableitung 3 verlängert.

Die REM-Schlaf-Intervalle am Tag finden sich in Ableitung 1 am frühen Vormittag, in Ableitung 2 am frühen Nachmittag, in Ableitung 3 mittags, nachmittags und abends, in Ableitung 4 vormittags und am frühen Nachmittag.

3) Circadiane Schlafrhythmen sind insgesamt gesehen ungestört.

Psychiatrische Beurteilung:

Hamilton: Zu Beginn des Programms ergab die HAM-Auswertung eine Punktzahl von 26. Während des Versuches nur geringe Besserung um 5 Punkte bis zur Ableitung 4. Nach Ableitung 4 bis zur letzten Beurteilung am 30. Tag starke Abnahme auf 10 Punkte (Abb. 14).

100 mm Skala: Tag -1: Der Zustands-Barometer liegt im Positiven Bereich und schwankt zwischen +35 und +20.

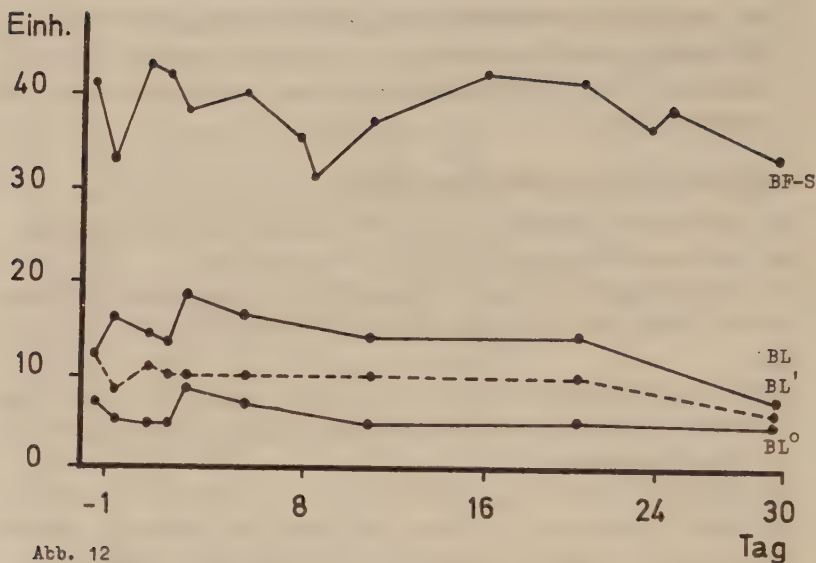
Tag 8: Verschlechterung im Vergleich zur Ableitung 1. Verlauf im Negativen Bereich von -15 bis -4.

Tag 16: Wie in Ableitung 2, nur Verschlechterung auf -30.

Tag 24: Wie in Ableitung 2. Im Bereich von -11 bis -3 (Abb. 13).

v. Zerssen: Die self-rating-Skalen nach v. Zerssen unterliegen kaum Schwankungen und zeigen keine deutlichen Besserungen.

Auffallend ist hier der niedrige Beginn der B-L, B-L' und B-L⁰ ratings bei 12 bzw. 7 Punkten (Abb. 12).



Cortisolsekretion:

Tag -1: Starke Schwankungen der Sekretion mit hohem Gipfel am Abend.

Tag 8: Auffallend hoher Morgengipfel um 9h, danach kontinuierlicher Abfall der Plasmakonzentration.

Tag 16: Starke Schwankungen mit auffallend hohem Nachmittagsgipfel.

Tag 24: Wie Ableitung 3 (Abb. 13).

Kreislaufmessungen:

Diese Messungen ergaben Werte, die aus Tab. 9 zu ersehen sind. In der Ableitung 1 und 3 ist der systolische Druck im Mittel um 10 mm Quecksilbersäule gegenüber den Werten der Ableitung 2 und 4 erhöht.

Uhr	Ableitung 1		Ableitung 2		Ableitung 3		Ableitung 4	
	Puls	Blutdr.	Puls	Blutdr.	Puls	Blutdr.	Puls	Blutdr.
7	76	120/80	78	115/80	68	120/80	68	110/80
9	76		84		60		80	
11	72		78		60		72	
12		120/80		115/80		125/85		110/75
13	76		86		76		76	
15	80		74		80		72	
17	76	125/80	80	110/80	72	130/80	76	115/85
19	78		80		72		74	
21	70		76		74		72	

Motorische Aktivität:

Die Messungen zur motorischen Aktivität führten zu keinen Ergebnissen, da der Patient kaum körperlich aktiv war.

Temperatur:

Tab. 10 zeigt die gemessenen Temperaturwerte. Rhythmische Vorgänge bzw. Veränderungen sind bei den Temperaturwerten nicht festzustellen.

Uhr	Ableitung 1		Ableitung 2		Ableitung 3		Ableitung 4	
	Temperatur		Temperatur		Temperatur		Temperatur	
7			36,30		36,49		36,62	
9	36,30		36,35		36,48			
11	36,30		36,35		36,44		36,22	
13	36,40		36,55				36,70	
15	36,40		36,65					
17	36,40		36,70		36,45		36,66	
19	36,25		36,56		36,40		36,69	
21	36,25		36,58		36,40			

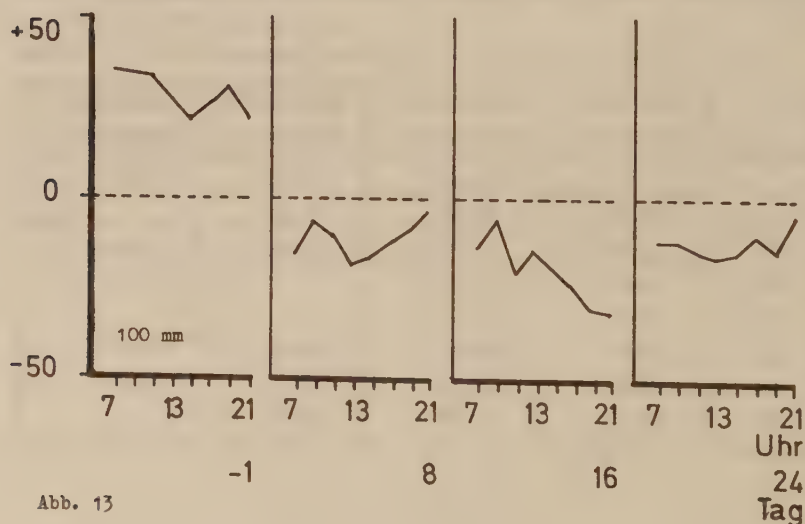
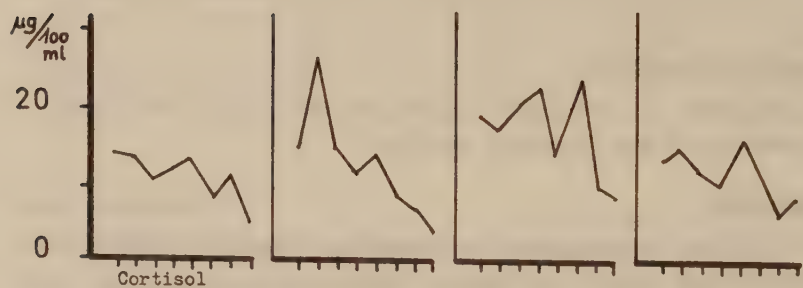
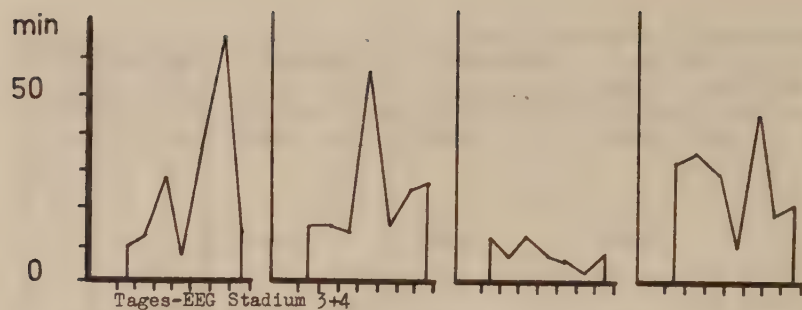


Abb. 13

1. REM - REM-Latenz - HAM: (Abb. 14)

- a) Wie bei VP 1 ist ein direkter Zusammenhang zwischen REM-Dauer und
- b) REM-Latenz zu erkennen. Mit Abnahme der REM-Latenz in Ableitung 2 und vor allen Dingen Ableitung 3 kommt es zu keiner entscheidenden Verbesserung der Depressionssymptomatik.

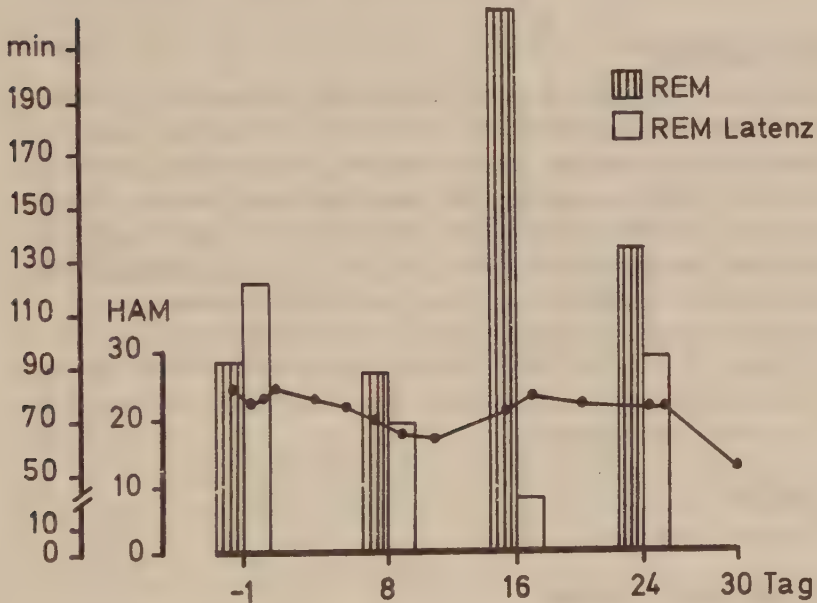


Abb. 14

2. Nacht- und Tag-Rhythmen und Zyklen - Cortisol - Intervallauswertung von Tages-EEG:

- a) Nur die Cortisolsekretionskurve der Ableitung 2 zeigt ein normales Profil (Abb. 13).
- b) Die Gipfel der Kurve der mot. Tagesaktivität (Intervall Tages-EEG-Auswertung der Stadien 3 und 4) verschoben sich wie folgt im Laufe der Behandlung: Ableitung 1, maximale Aktivität am späten Nachmittag; Ableitung 2, maximale Aktivität am frühen Nachmittag; Ableitung 3,

maximale Aktivität am Mittag, bei insgesamt geringer Aktivität; Ableitung 4, maximale Aktivität am Vormittag (Abb. 13).

3. Psychiatrische Beurteilung:

Die selfrating-scores und die Behandler-Beurteilung laufen synchron, ausgenommen der 100 mm Skala der Ableitung 1 (Abb. 12, 13, 14).

5.3 Einzelfalldarstellung VP 3

Kurze Anamnese:

Ende August 1977 bemerkte der 20 jährige Elektroanlagen-Installateur, der zu der Zeit seinen Wehrdienst ableistete, rechtsseitige temporär-occipitale Kopfschmerzen, die mit Schwindel verbunden waren; gleichzeitig einen Verstimmungszustand, der Tagesschwankungen unterlag, wobei Arbeitsunlust und Appetitlosigkeit im Vordergrund standen. Aus der somatischen Anamnese scheint wichtig, daß er 1973 einen Autounfall hatte und mit commotio cerebri eine Stunde lang bewußtlos gewesen war.

Der Patient zeigte reduzierten Antrieb, eine gehemmte Psychomotorik, er schien affektlos mit etwas beeinträchtigter Konzentration. Er unterlag deutlichen Stimmungsschwankungen mit morgendlichem Tief, jedoch ohne suizidale Veranlagung.

Diagnose:

Endogene Depression.

Medikament und Dosierung:

VP 3 erhielt während des Versuchsprogramms das Medikament IMIPRAMIN. Die Dosierung entspricht Tab. 4.

Subjektive Änderung des Befindens unter Medikation:

Nach 16 Tagen trat eine Besserung des Befindens ein. Gegen Ende des Programms wurde der Patient beschwerdefrei und unterlag keinen Stimmungsschwankungen mehr.

EEG:

Zur Beurteilung des Ergebnisses aus Tab. 11 wird jeweils die 2. Nacht einer Ableitung herangezogen.

Tab. 11: Schlafvariable der 8 Ableitungsächte.

	Ableitung 1		Ableitung 2		Ableitung 3		Ableitung 4	
	1. Nacht	2. Nacht	1. Nacht	2. Nacht	1. Nacht	2. Nacht	1. Nacht	2. Nacht
TST	413	380	451	476	473	457	450	470
Stadium 1	25,0	31,0	27,0	20,0	27,0	33,0	16,0	15,5
	104	116	124	95	127	153	74	73
Stadium 2	39,0	60,0	55,0	61,0	52,0	43,0	56,0	51,0
	163	230	246	292	245	201	251	238
Stadium 3	8,0	0,0	8,0	6,0	10,5	10,5	4,5	10,5
	33	-	36	27	50	49	20	49
Stadium 4	10,0	0,0	3,0	4,0	0,0	2,5	1,5	4,5
	42	-	15	20	-	12	7	22
Stadium REM	18,0	9,0	7,0	9,0	10,5	11,0	22,0	18,5
	71	34	30	42	51	52	98	88
Latenz REM	96	310	304	185	218	268	111	190
Latenz Stad. 4 min	48	-	28	32	-	26	36	41
SWS	18,0	0,0	11,0	10,0	10,5	13,0	6,0	15,0
	75	-	51	47	50	61	27	71
REM Dichte	5	5	4	4	2	5	6	5
Movements	43	54	23	36	44	71	38	57

Auffälligste Befunde:

- TST, Zunahme in Ableitung 2, 3 und 4,
- Stadium 1, Abnahme in Ableitung 2 um 11 % und in Ableitung 4 um 15,5 % gegenüber Ableitung 1,
- Stadium 2, Abnahme in Ableitung 3 um 17 % und in Ableitung 4 um 9 % gegenüber Ableitung 1 und 2,
- Stadium 3, in Ableitung 1 kein Stadium 3, dann Zunahme auf 10,5 % in Ableitung 3 und 4,
- Stadium 4, kein Stadium 4 in Ableitung 1, dann Anstieg auf 4,5 % in Ableitung 4,
- REM, Verdoppelung des Stadiums REM in Ableitung 4 gegenüber Ableitung 1, dabei starke Abnahme der REM-Latenz in Ableitung 2 und 4.

Schlafzyklen und -Rhythmen und Tages-EEG:

Die nachfolgenden Ergebnisse werden beiliegendem Faltblatt entnommen: Bei der Gesamtbetrachtung liegt eine Desynchronisation der ultra- und circadianen Rhythmen in den beiden ersten Ableitungen vor. In Ableitung 3 kommt es zu geringen Rhythmusverbesserungen, die sich in Ableitung 4 noch steigern. Im einzelnen ist folgendes festzustellen:

- 1) In der 2. Nacht der Ableitung 1 kein SWS und stark verminderter REM-Schlaf.
- 2) Die Tendenz zu vermindertem Delta- und REM-Schlaf setzt sich in den Nächten der Ableitungen 2 und 3 fort, wobei in der 1. Nacht der Ableitung 3 die Zyklusperioden extrem verlängert sind (SWS 268 min, REM 190 min). In den Nächten der Ableitung 4 sieht man eine deutliche Zunahme der Delta- und REM-Schlaf-Anteile (siehe auch Tab. 11) soweit, daß es in der 1. Nacht zu einer weitgehenden Synchronisation des Schlafes kommt (SWS 130, 80, 120 min, REM 85, 100, 90 min).
- 3) Ausgeprägte Tagesaktivität in Ableitung 2 (Marie?), die sich aber im Laufe der Behandlung differenziert und zumindest in Ableitung 4 einen teilweise 90-Minuten-Rhythmus erkennen läßt.

Psychiatrische Beurteilung:

Hamilton: Zu Beginn des Programms ergab die HAM-Auswertung eine Punktezah von 18. Die Punktezah nahm im ersten $\frac{1}{3}$ kontinuierlich ab bis 0 am Tag 10. Von Tag 10 bis 30 keine Verschlechterung mehr (Abb. 17).

100 mm Skala: Tag -1: Der Zustands-Barometer beginnt um 7h im Positiven Bereich bei +27, steigt um 9h auf +46 und verbleibt in diesem Bereich bis 21h.

Tag 8: Beginn bei +36 und Ende, ohne Schwankungen, bei +38.

Tag 16: Beginn und Ende ohne Schwankungen bei +37.

Tag 24: Geringe Schwankung am Morgen zwischen +32 und +41, dann kontinuierlicher Verlauf um +35 (Abb. 16)

v. Zerssen: BF-S Rating ergibt am Tag -1 morgens 4, abends 0 Punkte.

Während des Verlaufes des Programms zwei einmalige Verschlechterungen an den Tagen 5 und 20, sonst 0 Punkte. Besserung 100 %. BL' Rating fällt von 4 auf 0 Punkte. Besserung 100 %. BL⁰ Rating ergibt von Beginn bis Ende 0 Punkte. BL Rating fällt am Tag -1 von 2 auf 0 Punkte ab.

Während des weiteren Verlaufes immer 0 Punkte (Abb. 15).

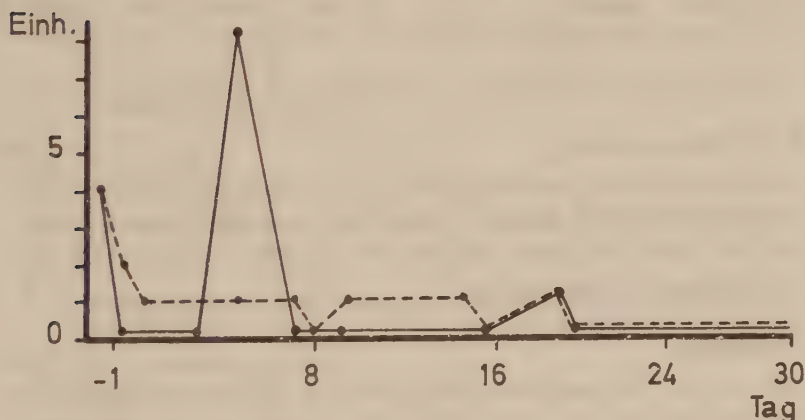


Abb. 15

Cortisolsekretion:

Tag -1, Tag 8 und Tag 16: Verlauf mit auffällig starkem Nachmittagssekretionsgipfel.

Tag 24: hier fällt die Plasmakonzentration nach einem Morgengipfel kontinuierlich ab (Abb. 16).

Kreislaufmessungen:

Diese Messungen ergaben Werte, die aus nachfolgender Tab. 12 zu ersehen

sind. In Ableitung 3 und 4 liegen die Pulswerte um 15 höher als in Ableitung 1.

Uhr	Ableitung 1		Ableitung 2		Ableitung 3		Ableitung 4	
	Puls	Blutdr.	Puls	Blutdr.	Puls	Blutdr.	Puls	Blutdr.
7	60	130/90	keine Messungen		86	140/100	92	120/80
9	68	140/90			98	130/70	88	125/80
11	60	110/80			102	120/90	76	135/85
13	68	110/80			88	120/90	84	125/85
15	68	115/85			64	100/80	76	135/85
17	68	110/70			76	120/80	80	130/80
19	72	110/60			114	110/65	76	130/80
21	60	120/80			88	130/100	76	125/90

Motorische Aktivität:

Die Daten der Meßuhr ergeben am Tag -1 eine ansteigende Aktivität mit Maxima am Nachmittag. Am Tag 16 zeigen sich ausgeprägte Maxima um 10h und 18h. Am Tag 26 geringe morgendliche Aktivität, ab 14h Anstieg zu einem Maximum bis 20h (Abb. 16)

Temperatur:

Tab. 13 zeigt die gemessenen Temperaturwerte. Rhythmische Vorgänge bzw. Veränderungen sind bei den Temperaturwerten nicht festzustellen.

Uhr	Ableitung 1 Temperatur	Ableitung 2 Temperatur	Ableitung 3 Temperatur	Ableitung 4 Temperatur
7	36,55	keine Messungen	36,95	37,00
9	36,86		36,80	36,80
11	36,74		36,93	36,90
13	36,88		36,95	36,85
15	36,90		37,04	37,00
17	36,95		37,00	37,10
19	36,90		36,95	37,08
21	36,87		37,00	36,80

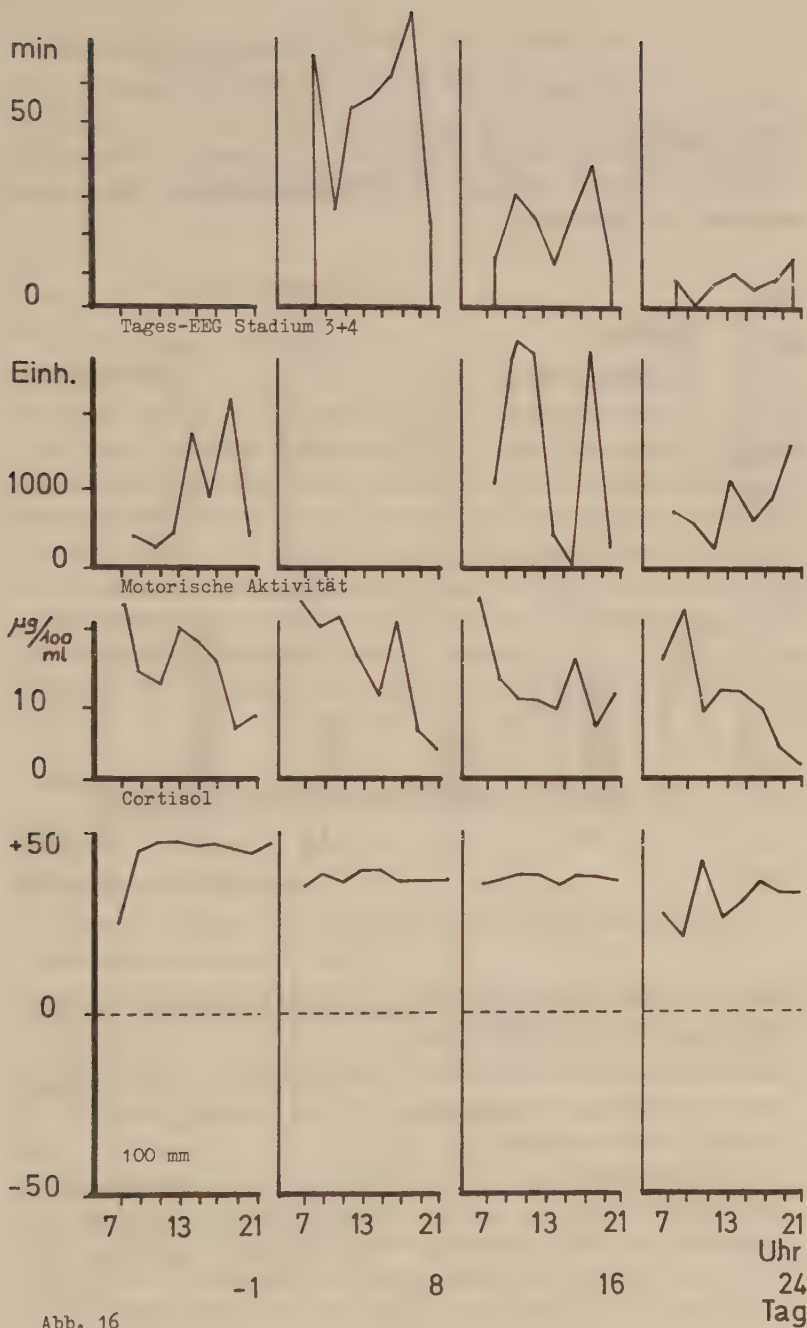


Abb. 16

1. REM - REM-Latenz - HAM: (Abb. 17)

Die bei VP 1 und VP 2 nachgewiesenen Korrelationen dieser drei Parameter bestätigen sich auch hier.

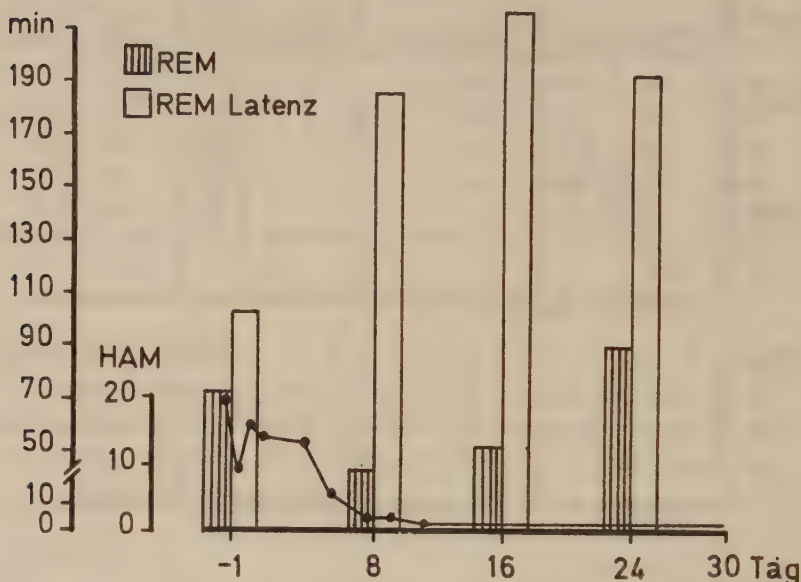


Abb. 17

2. Nacht- und Tag-Rhythmen und Zyklen - Cortisol - Intervallauswertung von mot. Aktivität und Tages-EEG:

- a) Das Cortisolsekretionsprofil verschlechtert sich in Ableitung 2 und 3 nach nur leicht gestörtem Ausgangsprofil und erreicht so erst in Ableitung 4 einen Normalwert (Abb. 16).
- b) Die Intervallauswertung der mot. Aktivität und des Tages-EEG bietet gute Übereinstimmung mit Cortisol einschließlich der Ableitung 3. In Ableitung 4 ist die Gesamttagesaktivität so gering ausgeprägt, daß eine direkte Beurteilung kaum möglich ist (Abb. 16).

3. Psychiatrische Beurteilung:

Die Selbstbeurteilung nach v. Zerssen und Behandler-Beurteilung nach Hamilton laufen weitgehend synchron und zeigen bereits nach Ableitung 2 Normalwerte; die Werte der 100 mm Skala bewegen sich dagegen schon ab Ableitung 1 im Normalbereich (Abb. 15, 16, 17).

5.4 Einzelfalldarstellung VP 4

Kurze Anamnese:

Die Erkrankung der 31 jährigen Sportlehrerin begann im Dezember 1975, 2 - 3 Monate nach dem Tode ihres Vaters. Starke depressive Verstimmung und Leergefühle der Patientin veranlaßten zu einer ersten kurzen nervenärztlichen Behandlung. Auf die erreichte gute Remission folgte Weihnachten 1976 erneut eine Verschlechterung mit zunehmender Lustlosigkeit und erheblichen Schlafstörungen. Im März 1977 war erstmalig eine stationäre Behandlung nötig. Nach einem Suicidversuch im November 1977 mit Tabletten erneute stationäre Aufnahme im Hauso.

Die Patientin sah keinen Sinn mehr im Leben, war hoffnungs- und antriebslos.

Diagnose:

Endogene Depression

Medikament und Dosierung:

VP 4 erhielt während des Versuchsprogramms das Medikament IMIPRAMIN. Die Dosierung entspricht Tab. 4.

Subjektive Änderung des Befindens unter Medikation:

Nur allmähliche Stimmungsaufhellung, keine wesentliche Antriebssteigerung.

EEG:

Zur Beurteilung des Ergebnisses aus Tab. 14 wird jeweils die 2. Nacht einer Ableitung herangezogen.

Auffälligste Befunde sind:

- TST, starke Abnahme in Ableitung 4 auf ein Drittel von Ableitung 2 und 3,

Tab. 14: Schlafvariable der 8 Ableitungsnächte.

		Ableitung 1		Ableitung 2		Ableitung 3		Ableitung 4	
		1. Nacht	2. Nacht	1. Nacht	2. Nacht	1. Nacht	2. Nacht	1. Nacht	2. Nacht
TST	min	497	453	480	400	434	434	335	140
Stadium 1	%	23,0	13,0	42,7	39,0	45,0	39,0	15,0	42,0
	min	116	60	205	156	198	168	51	60
Stadium 2	%	43,0	41,0	37,5	52,0	40,0	50,0	70,0	51,0
	min	214	187	180	208	172	218	235	70
Stadium 3	%	5,5	7,5	0,4	1,0	1,0	0,0	6,0	7,0
	min	27	34	2	5	4	-	19	10
Stadium 4	%	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	min	-	2	-	-	-	-	-	-
Stadium REM	%	28,5	38,0	19,4	8,0	14,0	11,0	9,0	0,0
	min	140	170	93	31	60	48	30	-
Latenz REM	min	165	41	262	169	167	192	153	-
Latenz Stad. 4	min	-	124	-	-	-	-	-	-
SWS	%	5,5	8,0	0,4	1,0	1,0	0,0	6,0	7,0
	min	27	36	2	5	4	-	19	10
REM Dichte		10	11	3	8	8	10	12	-
Movements		128	109	37	21	68	65	72	7

- Stadium 1, Zunahme in Ableitung 2, 3 und 4 um ca 26 % gegenüber der Ableitung 1,
- Stadium 3, Abnahme in Ableitung 2 bis zum völligen Erlöschen in Ableitung 3, Zunahme in Ableitung 4 auf 7 %, wie Ableitung 1,
- Stadium 4, bis auf die Dauer von 2 min in Ableitung 1 kein Stadium 4.
- REM, starke Abnahme in Ableitung 2 und 3 gegenüber Ableitung 1, völliges Erlöschen in Ableitung 4, die REM-Latenz nimmt in Ableitung 1, 2 und 3 kontinuierlich zu.

Schlafzyklen und -Rhythmen und Tages-EEG:

Die nachfolgenden Ergebnisse werden beiliegendem Faltblatt entnommen: Bei der Gesamtbetrachtung fällt auf, daß nur in den Schlafphasen der Ableitung 1 (trotz vermehrter REM- und verminderter Delta-Schlaf-Anteile) und im Tagesverlauf der Ableitung 2 gewisse Rhythmen zu erkennen sind. Auffällig dabei ist:

- 1) ein Aktivitätsmangel in Ableitung 1 (Depressionsphase?), der sich auch, ausgenommen Ableitung 2, in Ableitung 3 und 4 vor allem vormittags zeigt.
- 2) Die REM-Schlaf-Länge nimmt stark ab (Ableitung 2 und 3) und am Ende der Ableitung 4 tritt kein REM mehr auf, der schon zu Beginn der Behandlung reduzierte SWS nimmt ebenfalls noch weiter ab.
- 3) Normale circadiane Abläufe sind nur in den Nächten der Ableitung 1 zu erkennen.

Psychiatrische Beurteilung:

Hamilton: Zu Beginn des Programms ergab die HAM-Auswertung eine Punktezahl von 22. Bis zu Tag 8 leichter Anstieg auf 26 Punkte. Danach Verbesserung am Tag 10 auf 9 Punkte, die während des weiteren Programmverlaufes beibehalten wurden. Besserung um 13 Punkte (Abb. 20).

100 mm Skala: Tag -1: Der Zustands-Barometer beginnt um 7h im Positiven Bereich bei +8, fällt bis 13h auf -32 und steigt gegen Abend wieder auf +7 um 19h und auf -4 um 21h.

Tag 8: Beginn bei +1, Abfall bis -38 um 11h, anschließend kontinuierlicher Anstieg auf +17 um 21h.

Tag 16: Beginn bei +5 um 7h, Anstieg während des Morgens auf +20 und kontinuierlicher Abfall auf +4 bis 21h.

Tag 24: Beginn bei +11 um 7h, anschließend Anstieg auf +20 um 21h, mit geringen Schwankungen zwischen +20 und +28 (Abb. 19).

v. Zerssen: BF-S Rating ergibt am Tag -1 44 Punkte, Maximum am Tag 5 mit 45 Punkten, danach Abfall auf 16 Punkte. Besserung um 28 Punkte bzw. 64 %. BL' Rating fällt von 40 Punkten kontinuierlich auf 12 Punkte ab. Besserung um 28 Punkte bzw. um 70 %. BL Rating fällt ebenfalls kontinuierlich von 30 Punkten auf 5 Punkte ab. Besserung um 25 Punkte bzw. um 83 %. BL⁰ Rating beginnt am Tag -1 mit 11 Punkten, steigt am Tag 3 auf 14 Punkte an und fällt bis zum Ende der Untersuchung auf 6 Punkte ab. Besserung um 5 Punkte bzw. um 45 % (Abb. 18).

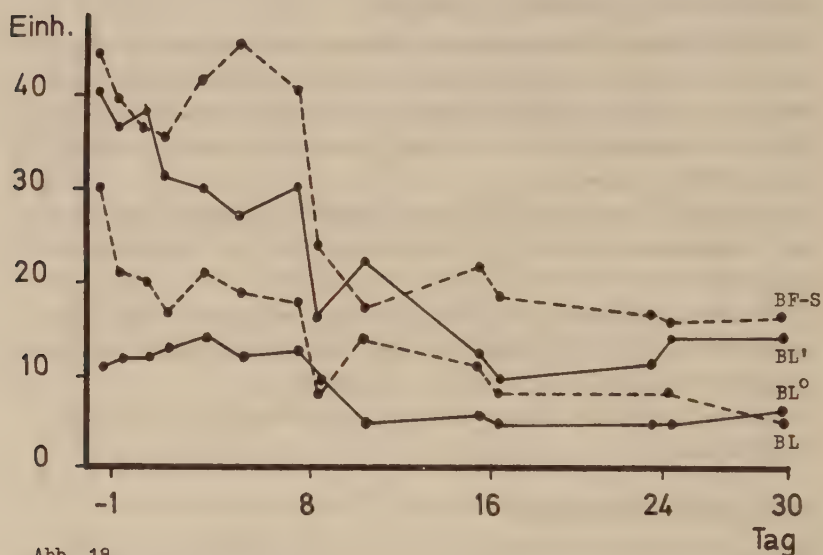


Abb. 18

Cortisolsekretion:

Zur Beurteilung liegen nur die Cortisolwerte der Ableitungen 3 und 4 vor. Tag 16: Schwankungen in der Tagessekretion mit deutlichem Gipfel am Nachmittag.

Tag 24: Geringere Schwankungen wie bei Ableitung 3, jedoch ebenfalls Gipfel am Nachmittag (Abb. 19).

Kreislaufmessungen:

Diese Messungen ergaben Werte, die aus nachfolgender Tab. 15 zu ersehen sind:

Uhr	Ableitung 1		Ableitung 2		Ableitung 3		Ableitung 4	
	Puls	Blutdr.	Puls	Blutdr.	Puls	Blutdr.	Puls	Blutdr.
7	72	105/70	100	115/70	108	110/75	112	120/80
9	80	120/85	118	110/70	124	130/90	82	110/80
11	88	120/80	100	120/80	98	130/90	88	120/80
13	90	110/90	84	105/60	104	120/80	80	110/70
15	84	115/80	78	110/80	100	120/80	88	120/80
17	78	120/80	80	100/80	100	115/80		
19	92	130/80	84	110/80	96	120/80	88	110/70
21	80	120/80	84		92	120/70		

Motorische Aktivität:

Am Tag - 1 ergeben sich aus den Daten der mot. Aktivität drei Aktivitätsmaxima, die sich morgens, mittags und abends über den gesamten Tag verteilen. Am Tag 8 bildet sich sehr langsam ein Maximum um 18h aus. Am Tag 16 bilden sich zwei Maxima aus, um 14h und 18h. Am Tag 24 zeigt sich, wie am Tag -1, eine Verteilung in drei Maxima über den gesamten Tag (Abb. 19).

Temperatur:

Tab. 16 zeigt die gemessenen Temperaturwerte. Rhythmische Vorgänge bzw. Veränderungen sind bei den Temperaturwerten nicht festzustellen.

Uhr	Ableitung 1	Ableitung 2	Ableitung 3	Ableitung 4
	Temperatur	Temperatur	Temperatur	Temperatur
7	36,90	37,00	36,96	36,40
9	36,35	37,20	37,18	37,10
11	36,40	37,25	37,27	36,30
13	36,32	37,25	37,52	36,50
15	36,40	36,85	37,50	36,60
17	37,00	37,20	37,50	
19	36,70		37,05	37,60
21	36,33		37,05	

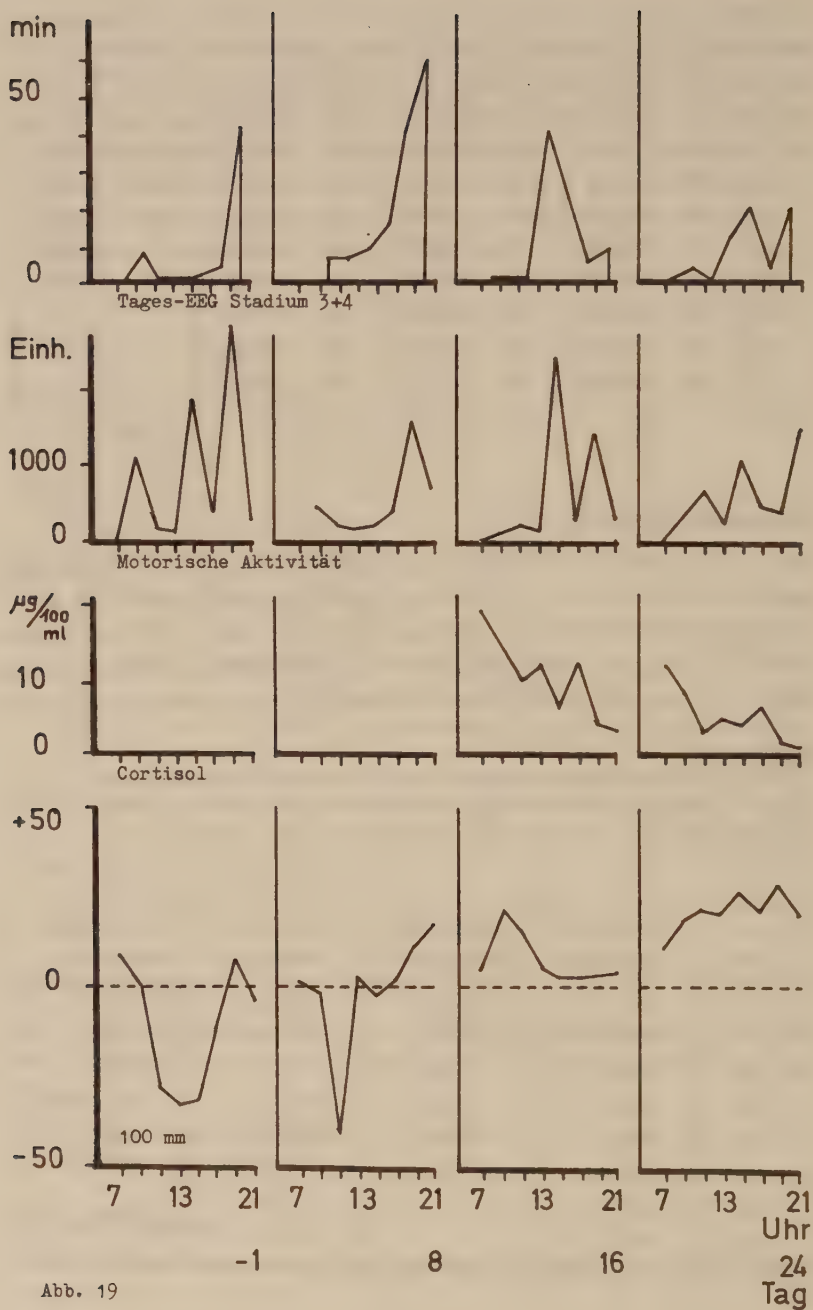


Abb. 19

1. REM - REM-Latenz - HAM: (Abb. 20)

- a) Wie bei VP 1 und VP 3 ist ein direkter Zusammenhang zwischen REM-Dauer und REM-Latenz offensichtlich. Bei Betrachtung des Verlaufes fällt auf, daß die pharmakonbedingte REM-Reduktion sukzessive bis zum völligen Erlöschen des Stadiums REM führt (Ableitung 4, 2. Nacht).
- b) Mit Abnahme der REM-Dauer und Zunahme der REM-Latenz in Ableitung 2 kommt es zu einer Verbesserung der Depressionssymptomatik bei HAM von 22 auf 9 Punkten. Nachfolgend zeigt sich jedoch keine Verbesserung des Hamilton score mehr, obwohl die REM-Latenzen hoch bleiben.

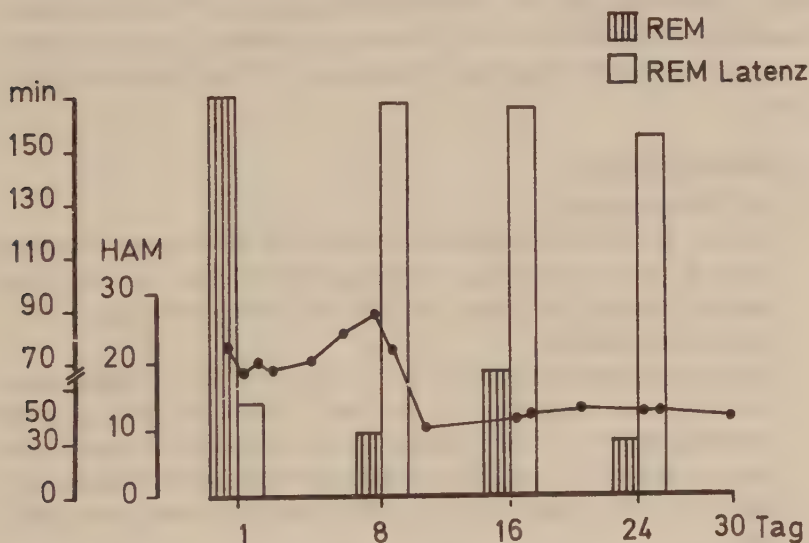


Abb. 20

2. Nacht- und Tag-Rhythmen und Zyklen - Cortisol - Intervallauswertung
von mot. Aktivität und Tages-EEG:

- a) Die Cortisolsekretionskurve der Ableitung 3 und 4 zeigt einen weitgehend normalen Verlauf bei verminderter mittlerer Plasmakonzentration, vor allen Dingen in Ableitung 4 (Abb. 19).

- b) Die normale Tages- und Schlafrythmik ist in allen vier Ableitungen gestört (Faltblatt).

3. Psychiatrische Beurteilung:

Die selfrating-scores und Behandler-Beurteilung laufen synchron (Abb. 18, 19, 20).

5.5 Vergleich der Untersuchungsergebnisse der 4 VP

1. Psychiatrische Beurteilung:

Zwei Patienten, VP 1 und VP 3, konnten nach Ablauf der Therapie als geheilt entlassen werden. VP 1 wurde mit Phenylalanin, VP 3 mit Imipramin behandelt. VP 2 und VP 4 erreichten keine vollständige Besserung ihres Krankheitsbildes. VP 2 wurde mit Phenylalanin, VP 4 mit Imipramin behandelt.

2. Schlafergebnisse:

a) vor Therapiebeginn:

Bei VP 1 war der Schlaf ungestört bis auf eine REM-Latenz - Verkürzung in der 2. Nacht der Ableitung 1. Bei den VP 2, 3 und 4 war der Schlaf gestört, wobei bei VP 3 und 4 die Dauer der REM-Latenz normal war.

b) während der Therapie:

Die Schlafrythmik verschlechterte sich bei VP 1 leicht (Phenylalanin), bei VP 4 stark (Imipramin), bei VP 2 und 3 verbesserte sich die Schlafrythmik. Bei VP 1, 3 und 4 zeigte sich in Ableitung 2 eine deutliche REM-Suppression mit jeweiliger starker Verlängerung der REM-Latenz.

Bei VP 2 blieb die REM-Dauer gleich, die REM-Latenz nahm sogar etwas ab.

Im weiteren Verlauf der Therapie veränderten sich diese Parameter bei VP 1, 3 und 4 in gleicher Weise: in Ableitung 3 nimmt die REM-Schlafdauer zu bei leichter Verkürzung der REM-Latenz. In Ableitung 4 nimmt die REM-Schlafdauer außer bei VP 3 wieder etwas ab, bei gleichzeitiger Verlängerung der REM-Latenz. Derselbe Verlauf ist auch bei VP 2 zu beobachten, jedoch mit dem Unterschied, daß die Zunahme des REM-Schlafes in Ableitung 3 wesentlich stärker ist und insgesamt die REM-Dauer mit 141 min bei Ableitung 4 sehr hoch bleibt (Mittel bei VP 1, 3 und 4 = 51 min).

Anmerkung: Hier ist zu berücksichtigen, daß diese VP hinsichtlich ihres Schlafverhaltens eine Ausnahme darstellte. Dies zeigte sich auch darin, daß sie in allen vier Ableitungen zumindest ein Drittel des Tages schlafend verbracht hat (Stadien 1 + 2 und REM).

3. Cortisol:

a) vor Therapiebeginn:

Eine starke Störung in der Cortisoltagessekretionsrhythmik ist nur bei VP 1 zu erkennen (für VP 4 liegen keine Werte vor).

b) während der Therapie:

Die Sekretionsrhythmik normalisiert sich bei allen VP, d.h. es bildet sich ein ausgeprägter Sekretionsgipfel am Morgen und ein etwas schwächerer am Nachmittag.

6. Diskussion

6.1 Diskussion der angewandten Methodik

6.1.1 Programmdurchführung

- a) im Hinblick auf die Zumutbarkeit gegenüber dem Patienten und dessen Cooperationsbereitschaft:

Unseren Beobachtungen zufolge war dieses Untersuchungsprogramm den Patienten zuzumuten, da ihr Tagesablauf innerhalb der Station nur durch Versuchsmessungen gestört war. Keiner der Patienten empfand die angelegten Elektroden als sehr störend. Von leichten Rötungen an den Elektrodenkontaktstellen abgesehen zeigten sich keine Hautreaktionen. Die Patienten waren durchwegs zur Zusammenarbeit bereit. Ein Grund für diese Cooperationsbereitschaft kann darin gesehen werden, daß durch vorausgegangene aufklärende Gespräche die Wichtigkeit wiederholter Messungen eingesehen und verstanden wurde.

- b) mit Hilfe des Stationspersonals ohne Beeinträchtigung des normalen Stationsbetriebes:

Ohne zusätzliche Hilfe für das Personal ist diese Untersuchung nicht durchzuführen. Die einzelnen Untersuchungen nahmen sehr viel Zeit in Anspruch (alle 2h ca 10 - 15 min). Die telemetrischen Geräte bedurften regelmäßiger Überwachung (Papierwechsel, Kohlepapierwechsel, Batteriewechsel, Behebung von Störungen im Papiertransport etc.) und Führung eines Protokolls über Aktivitäten und Verhaltensweise der VP.

6.1.2 Auswertungskriterien

- a) zur Auswertung und Einteilung von Wachstadien:

Es ist bekannt, daß das Tages-EEG, das während der Wachzeit abgenommen wird, stark von geistiger und motorischer Aktivität sowie von Ruhephasen beeinflusst ist (19, 76, 80). OTTO definierte acht charakteristische Muster (EEG-Leitformen, 61). SIMON modifizierte die Aus-

wertungskriterien und beschrieb sechs charakteristische Wach-EEG-Stadien (79). In der Psychiatrischen Klinik der Universität München wird seit ca. 2 Jahren das Wach-EEG nur noch in 4 Stadien unterteilt (basierend auf den Auswertungsvorschlägen nach SIMON). Die Definitionen dieser Wachstadien sind in Punkt 4.5 Tabelle 3 ersichtlich.

Da wir mit Hilfe des Tages-EEG tagesrhythmische Aktivitäten bzw. deren Störungen aufzeigen wollen, haben wir zur graphischen Darstellung die Stadien 3 + 4 und 1 + 2 aus folgendem Grund zusammengefaßt: Laut Definition der Tages-EEG-Auswertung repräsentieren die Wachstadien 3 und 4 motorische Aktivität und orale Muskelaktivität. Geistige Aktivitäten oder Leistungsfähigkeiten, die nicht notwendigerweise mit motorischen Aktivitäten zusammen fallen, können mit Hilfe des Tages-EEG nicht erfaßt werden.

- b) zur Darstellung von Schlafrhythmik und eventuellen rhythmischen Aktivitäten am Tage:

Die fortlaufende Aufzeichnung der Schlafstadien SWS und REM sowie der Wachstadien 3 und 4 ist geeignet, rhythmische Abläufe während des Schlafes und der Wachzeit zu beurteilen. Damit ist es möglich, Periodenlängen auszumessen und Änderungen einzelner Stadienlängen zu beurteilen.

Bei dieser Darstellungsform liegt der Vorteil darin, daß im Gegensatz zur tabellarischen Form eine globale Betrachtung möglich ist und Rhythmusänderungen leichter und besser zu erkennen sind, besonders unter Berücksichtigung der Tatsache, daß diese Rhythmen nicht starr sind, auf längere Zeit gesehen aber stabil bleiben.

Es ist schon länger bekannt, daß die Zeitstruktur des Schlafes rhythmischen Gesetzmäßigkeiten unterworfen ist. Wenige Hinweise finden sich jedoch über rhythmische Tagesaktivitäten. So vermutet KLEITMANN (38), daß der ultradiane REM-Schlafzyklus, der während des Schlafes beobachtet werden kann, Teil eines sog. "Basic rest-activity cycle" (Ruhe-Aktivitäts-Zyklus) ist, der durchgehend - während des Schlafes und Wachens - zu erfassen ist. Dabei entspricht der REM-Schlaf den aktiven Tagesphasen (darunter fallen wohl körperliche und geistige Aktivitäten), weil er nach Ansicht dieses Autors einen aktiven Schlaf darstellt. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, die das Ziel hatten, diesen vermuteten Rhythmus nachzuweisen. Dabei konnten Rhythmen mit einer Periodenlän-

ge von 90 - 100 min in verschiedenen physiologischen Variablen aufgezeigt werden. Dazu gehören die Herzfrequenz (57, 58), die Magenmotilität, die grobe Körpermotorik (18) und Frequenzbänder im EEG (39). Ebenso ist die orale Aktivität und die Nahrungsaufnahme unter ad libitum Bedingungen mit dem 90 - 100 min-Rhythmus synchronisiert (17, 59).

Aus der Tatsache, daß die REM-Schlafneigung ihr prozentuales Maximum am Morgen bis ca 9 Uhr und ihr Minimum am Beginn des Nachtschlafes, die Neigung zum Delta-Schlaf am größten zu Beginn der Nacht und am geringsten um 9 Uhr früh ist, ergeben sich von einander unabhängige aber in fester Phasenbeziehung stehende circadiane Rhythmen von REM- und Delta-Schlaf, die auch im Schlaf am Tage nachzuweisen sind (60). Ob diese Rhythmen auch Einfluß auf die Wachaktivität haben, ist noch nicht untersucht worden. Doch nehmen wir in Analogie zu dem durchgehend zu erfassenden 90 min-Ruhe-Aktivitäts-Zyklus an, daß dies der Fall ist. Diese Folgerung findet ihre Bestätigung aus den Nebenfunden einer Arbeit von JOVANOVIĆ (36), bei der ebenfalls tagesrhythmische Aktivitäten untersucht und aufgezeichnet wurden. Als Konsequenz daraus ergibt sich, daß die Neigung zur Aktivität am Vormittag maximal, am späten Nachmittag minimal und umgekehrt die Neigung zu Ruhephasen vormittags sehr wenig und nachmittags bis hin zum frühen Abend maximal ausgeprägt sind.

Gegen dieses Modell sprechen Untersuchungen von KUPFER et al. (45), der fand, daß mit Besserung der endogenen Depression sich das psychomotorische Aktivitätsmaximum vom Vormittag auf den Nachmittag verschob. Es ist bei diesen Untersuchungen aber zu berücksichtigen, daß hierbei die psychomotorische Aktivität mit Hilfe einer sogenannten Aktivitätsuhr gemessen wurde, die lediglich die Handbewegungen aufzeichnet und andere Parameter wie z.B. orale Aktivität nicht erfaßt.

Abschließend bleibt noch festzustellen, daß sich die ultradianen und circadianen Rhythmen überlagern und die Ausprägung dieses rhythmischen Ablaufs nur dann möglich ist, wenn die Umwelt so gestaltet ist, daß der Mensch seinen Tagesablauf frei gestalten kann.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Änderungen des Schlaf- und Cortisolsekretionsmusters

Unter den Kernsymptomen der endogenen Depression ist vor allem die Schlafstörung als Ausdruck einer Abwandlung der circadianen Periodizität angesehen worden. Daß aber eine subjektive wie objektive Schlafstörung nicht notwendigerweise mit dieser Krankheit verbunden sein muß, haben die Ergebnisse einer Schlafentzugstudie an der Psychiatrischen Klinik der Universität München gezeigt (90). Auch in unseren Untersuchungen zeigte eine Versuchsperson keine subjektive wie objektive Schlafstörung vor Therapiebeginn (VP 1). Schlafstörungen wie Delta-Schlaf-Verminderung und fragmentierter Schlaf, die von vielen Autoren bei der Depression beobachtet wurden, traten nur bei VP 2 in der 2. Nacht der Ableitung 1 und teilweise bei VP 4 auf, REM-Latenz-Verminderung nur bei VP 1 und VP 4. Wie schon in den Ergebnissen erwähnt, waren bei 3 VP die Schlaf- und Cortisolsekretions-Rhythmen gestört.

Als erstes wollen wir diskutieren, ob mit klinischer Remission der Erkrankung eine Resynchronisation der gestörten Rhythmen einhergeht. Erste diesbezügliche Untersuchungsergebnisse (63, 64, 78) sprechen dafür. So auch die Ergebnisse der Schlafentzugstudie an unserer Klinik von WOLFER-STÄTTER (90). Auch in unserer Studie resynchronisieren sich gestörte rhythmische Abläufe mit klinischer Besserung der Erkrankung. Am auffälligsten dabei ist die Normalisierung der Cortisolsekretionsrhythmik, die bei allen 4 VP 14 Tage nach Therapiebeginn (Ableitung 3) beobachtet werden konnte. Parallel zu diesen Rhythmusverbesserungen bessert sich auch bei 3 VP die Erkrankung entscheidend (siehe HAM, v. Zerssen, 100 mm Skala).

Somit existiert offensichtlich eine enge Koppelung zwischen der Besserung der Erkrankung und der Resynchronisation gestörter Rhythmen. Ein weiterer Nachweis für diese Koppelung läßt sich in der Tatsache erkennen, daß bei VP 1 mit Verschlechterung der circadianen Cortisolsekretionskurve und leichter Verschlechterung der Schlafrhythmen auch eine leichte Verschlechterung des Befindens einhergeht.

Interesse finden diese Befunde insofern, als es beim Menschen nur spärliche Hinweise auf einen deutlichen pathogenetischen Zusammenhang zwischen einer Störung circadianer Rhythmen und psychopathologischem Verhalten

vor allen Dingen im Vergleich zu den Untersuchungen BECKMANNs (5), der fand, daß Schlafstörungen (in diesem Fall nur subjektiv erfaßte) gegenüber Phenylalanin eher therapieresistent blieben.

Bei den mit Imipramin therapierten VP hat sich besonders der primär stark gestörte Schlaf von VP 3 (2. Nacht der Ableitung 1) in Ableitung 4 entscheidend gebessert. Dagegen hat sich bei VP 4 der vor Therapiebeginn weitgehend ungestörte Schlaf im weiteren Verlauf der Therapie sukzessive verschlechtert. Offensichtlich dadurch bedingt, daß die therapieinduzierten Reduktionswirkungen anhielten und fortschritten und zwar bis zur völligen Auslöschung des REM-Schlafes in Ableitung 4 (2. Nacht). Dies läßt auf eine Insuffizienz von Gegenregulationsmechanismen schließen, wodurch es vermutlich auch zu keiner Stabilisierung der Besserung gekommen ist. Interessant ist, daß Imipramin gerade bei der Erkrankung keinen Therapieerfolg zeigt, die von einem weitgehend ungestörten Schlaf begleitet war. Da bekannt ist, daß Imipramin seine beste therapeutische Wirkung bei Depressionserkrankungen mit Schlafstörungen zeigt (1, 27, 41, 67), ist dieser Fall ein gutes Beispiel dafür, wie wichtig die Beachtung von Prädiktoren für den Erfolg einer Therapie ist.

6.2.3 R h y t h m i s c h e T a g e s - A k t i v i t ä t e n

Nehmen wir unser theoretisches Modell der tagesrhythmischen Aktivitäten als Beurteilungsgrundlage, so fällt folgende Beobachtung auf:

Zumindest bei 3 VP verschiebt sich das Maximum der Tagesaktivität im Laufe der Therapie vom Nachmittag auf den Vormittag. Am deutlichsten ist diese Verschiebung bei VP 1, bei VP 2 sowie bei VP 3 (in Ableitung 3), aber auch teilweise bei VP 4 (Ableitung 2). Gemessen an unserem theoretischen Modell der circadianen Aktivitätsrhythmik läßt sich also feststellen, daß diese Rhythmik zu Beginn der Therapie um 180 Grad gegenüber der normalen hypothetischen Kurve verschoben war. Während der Therapie kam es offensichtlich zu einer Normalisierung. Dieses Ergebnis spricht im übrigen für die Richtigkeit unserer Vermutung der Existenz eines solchen Rhythmus, da gerade bei den nach Ende der Therapie gebesserten Patienten diese Verschiebung am auffälligsten war.

Hieraus ergibt sich, daß die Verschiebung des Taganteiles der circadianen Aktivitätskurve Folge der Depressionserkrankung ist und somit eine weitere Rhythmusstörung darstellt. Erklärung könnte diese Verschiebung

in einer Insuffizienz von "Oszillationsmechanismen" finden, da dieser offensichtlich plötzliche Sprung im Rhythmusablauf zu einer Zeit stattfindet (Übergang von Schlaf zu Wachen), der in der Literatur als "tempora minoris resistentiae" bezeichnet wird. An einem weiteren kritischen Punkt (Übergang Wachen in Schlaf) reguliert sich der Rhythmusablauf wieder. Die therapiebedingte Verschiebung ist mit den bisher veröffentlichten Untersuchungsergebnissen nicht zu erklären, doch scheint eine alleinige Betrachtung des Taganteils dieses circadianen Rhythmus nicht zu genügen. So gibt vielleicht eine Beobachtung an VP 1 einen Hinweis darauf, wie diese Verschiebung erklärt werden könnte: In Ableitung 4 ist das Maximum des REM-Schlafes bei dieser VP zum Beginn des Schlafes hin verschoben. Es ist zu vermuten, daß diese Verschiebung des Schlafanteils der circadianen Aktivitätsrhythmik nur vorübergehende Folge der Verschiebung des Taganteils ist. Dafür spricht auch, daß in der 2. Nacht der Ableitung 4 das REM-Schlaf-Maximum wieder weitgehend zum Morgen hin verschoben ist. Auffälligerweise ist diese Verschiebung auch bei der Intervalldarstellung des Tages-EEG und der Kurve des Verlaufs der psychomotorischen Aktivität ersichtlich.

Die Beurteilung eines therapeutischen Einflusses auf die ultradiane (ca 90 min) Aktivitätsrhythmik am Tag mit Hilfe einer unterlegten Rhythmuskala führt zu kaum interpretationsfähigen Ergebnissen, da sich in Bezug auf diesen Rhythmus selbst kleine Umwelteinflüsse wie Untersuchungen, Mahlzeiten, Besuche, EEG-Störungen usw. deutlich bemerkbar machen.

Abschließend ist noch zu diskutieren, wie die mehrschichtige Wirkung von Imipramin und Phenylalanin (z.B. auf Rhythmen und endokrinologische Funktionen) erklärt werden kann. Auf Grund der neueren Konzepte der Chronobiologie sind mindestens drei Prinzipien über Lokalisation und Mechanismen der zeitlichen Regulation von Bedeutung:

- 1) Die Mechanismen der verschiedenen "inneren Uhren", die auch erklären, warum oft nur einzelne Funktionen gestört sind, wie es z.B. bei unseren Versuchspersonen der Fall war.
- 2) Die Mechanismen der inneren Synchronisation, der zeitlichen Abstimmung, der verschiedenen rhythmisch schwankenden Funktionen.
- 3) Die Mechanismen der äußeren Synchronisation, der täglichen Adaptation der inneren circadianen Rhythmen an die äußeren Zeitgeber (23).

Die "inneren Uhren" sucht man auf zellulärer Ebene bzw. in der komplexen Organisation eines Zellverbandes und zwar im ZNS (84), im endokrinen Sy-

stem ebenso wie in peripheren Organen. Über die wechselseitige Zuordnung und die Hierarchie dieser Uhren weiß man nur Bruchstücke, z.B. daß die "Uhr" der NNR von monoaminergen Neuronen im Hypothalamus über CRF und ACTH gesteuert wird, wobei für die Cortisolsekretion hauptsächlich Serotonin als verantwortlicher Neurotransmitter gilt.

Die Mechanismen der äußeren Synchronisation bauen vor allem auf der Wahrnehmung äußerer Zeitgeber auf. Bei Tieren spielt die Epiphyse mit Melatonin- und Serotonin-Stoffwechsel eine wichtige Rolle (4).

An der inneren Synchronisation sind vermutlich Strukturen wie das Retikuläre System, das Limbische System, der Hypothalamus und die Hypophyse beteiligt. Funktionell sind die monoaminergen Neurone mit ihren bis in Kortex und Rückenmark reichenden Dendriten von Bedeutung. Auch die Release-Faktoren und die Hormone, die wiederum von monoaminergen Neuronen mitgesteuert werden, kommen als synchronisierende Faktoren in Frage.

Aus dem Gesagten wird deutlich, daß den monoaminergen Neuronen eine zentrale Rolle in der zeitlichen Regulation zukommt; nach dem heutigen Wissensstand in der Regulation des Schlaf-Wach-Zyklus, in der neuroendokrinen Regulation und wahrscheinlich in weiteren inneren und äußeren Synchronisationsmechanismen. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte gewinnt die Katecholamin- und Serotonin-Hypothese bei der Depressionserkrankung besondere Bedeutung.

Sowohl von Imipramin als auch von Phenylalanin ist bekannt, daß ihre Wirkung durch einen Einfluß auf serotonerge und noradrenerge Neuronenstrukturen zustande kommt (siehe 2.2 und 2.3).

7. Zusammenfassung

Imipramin ist seit seiner Entdeckung als ein antidepressiv wirkendes Pharmakon bekannt. Ein Wirkprinzip der antidepressiven Therapie scheint die Unterdrückung des REM-Schlafes durch Imipramin zu sein.

Die Aminosäure Phenylalanin ist als Antidepressivum in den letzten Jahren mehrmals beschrieben worden. Die Wirkungen auf den objektiv erfaßbaren Schlaf sind, im Gegensatz zu Imipramin, bei Phenylalanin bis heute nicht untersucht worden.

Die vorliegende Arbeit befaßte sich mit der Wirkung dieser Pharmaka auf das Schlaf- und Wach-Polygramm. Die therapeutischen Ergebnisse der chronischen Wirkung der beiden Medikamente wurden hinsichtlich einer Änderung im Rhythmus von Schlafen und Wachen und des Cortisolsekretionsmusters untersucht und verglichen.

Methodik:

Zu Anfang der Arbeit mußten Methoden entwickelt werden, die Untersuchungen über einen längeren Zeitraum für den Patienten und das Stationspersonal zumutbar machten und die Beurteilung eventueller tagesrhythmischer mit dem Polygramm erfaßbarer Aktivitäten ermöglichte.

Im Doppelblindverfahren wurden vier stationäre Patienten (2 weibliche, Alter: 31, 36; 2 männliche, Alter: 20, 51) über jeweils 34 aufeinanderfolgende Tage behandelt und untersucht. Die Diagnose lautete viermal endogene Depression (ICD-Nr. 296.2). Zwei Patienten waren mit Imipramin, zwei mit Phenylalanin behandelt worden (Dosis: um 8h, 12h und 17h jeweils 25 mg an den Tagen 0 bis 2, jeweils 50 mg an den Tagen 3 bis 30).

Parameter wie Temperatur, Puls, Blutdruck, Cortisol-Plasmakonzentration (mit dem Radio-Immun-Assay-Verfahren), und psychopathologische Untersuchungen (Hamilton, v. Zerssen, 100 mm Skala) wurden entsprechend einem genauen Zeitplan registriert.

Polygraphische Ableitungen mit EEG, EOG und EMG wurden viermal pro Patient über jeweils 36h aufgezeichnet. Verwendet wurde das Telemetriegerät "Schwarzer R 16", nach RECHTSCHAFFEN und KALES wurden die Aufzeichnungen visuell ausgewertet.

Ergebnisse:

1. Bei drei Patienten zeigte sich unter Medikation eine deutliche Besser-

- nung der Depressionssymptomatik, bei einem Patienten war eine Besserung nur in der Behandlerbeurteilung nach Hamilton zu sehen. Zwei Patienten konnten nach der Therapie als geheilt entlassen werden, einer war mit Imipramin, der andere mit Phenylalanin behandelt worden.
2. Beide Pharmaka beeinflussten die REM-Schlaf-Parameter in gleicher Weise. In drei Fällen verlängerte sich die Zeit vom ersten Auftreten des Schlafstadiums 2 bis zum ersten Auftreten des Stadiums REM (= REM-Latenz) nach REM-Suppression in den Ableitungsnächten während der Therapie. In einem Fall bleibt die REM-Dauer gleich, die REM-Latenz nahm etwas ab.
 3. Beide Pharmaka sind geeignet gestörte rhythmische Funktionen zu regulieren (Verschiebung des Aktivitätsmaximums vom Nachmittag auf den Vormittag, einregulieren des Maximums des SWS zu Beginn und des REM-Schlafes gegen Ende des Schlafes). Aussagekräftige Rhythmusanalysen sind jedoch nur im Einzelfall, nicht aber im Kollektiv sinnvoll.
 4. Das Cortisolsekretionsmuster normalisierte sich bei allen Patienten, es bildete sich ein ausgeprägter Sekretionsgipfel am Morgen und ein etwas schwächerer am Nachmittag.
 5. Die fortlaufende Aufzeichnung der Schlaf- und Wachstadien eignet sich bei einer antidepressiven Therapie depressiver Patienten rhythmische Abläufe zu beurteilen und Periodenlängen auszurechnen.
 6. Die Langzeittherapie kann dem Patienten zugemutet werden. Für das Stationspersonal ist eine zusätzliche Hilfe nötig.

Folgerung:

Unter einer antidepressiven Therapie ist eine Verminderung des REM-Schlafes zu beobachten. Der Einfluß auf den REM-Schlaf und eine Normalisierung von Schlafstrukturen scheinen für eine antidepressive Wirkung eines Pharmakons von besonderer Bedeutung zu sein.

In einer nachfolgenden Untersuchung sollten diese Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv bestätigt werden, evtl. mit Patienten gleichen Alters im Vergleich mit gesunden Probanden.

8. Verzeichnis der Literatur

1. Ananth, J.: Clinical Prediction of Antidepressant Response. *Int. Pharmacopsychiat.* 13, 69-93 (1970)
2. Aserinsky, E., Kleitmann, N.: Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 118, 273-274 (1953)
3. Aserinsky, E., Kleitmann, N.: Two types of ocular motility occurring in sleep. *J. appl. Physiol.* 8, 1-10 (1955)
4. Axelrod, J., Wurtmann, R., Luce, G.: Biological rhythms in the pineal gland. *Mental Health Program Report* 4, 27-52 U. S. Government Printing Office, Washington, D. C. 20402 (1970)
5. Beckmann, H., Ludolph, E.: DL-Phenylalanin als Antidepressivum. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 28 (II), Heft 8, 1283-1284 (1978)
6. Bente, D.: Elektroenzephalographische Gesichtspunkte zum Schlaf-Wach-Verhalten und zur Chronophysiologie endogener Depressionen. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 26, 1058-1060 (1976)
7. Berger, H.: Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 87, 527-570 (1929)
8. Birkmayer, W.: Exp. Befunde und neue Aspekte bei extrapyramidalen Erkrankungen. *Wien. Ztschr. Nervenheilk.* 13, 128-139 (1966)
9. Boulton, A., Milward, L.: Separation, detection and quantitative analysis of urinary beta-phenylethylamine. *Chromat* 57, 287-296 (1971)
10. Brezinova, V., Oswald, I., Dunleavy, D.L.F., MacLean, A.W.: Chronic studies of Tricyclic Drugs. *Die Natur des Schlafes*, Hrg. Jovanovic, U.J., G. Fischer Verlag, Stuttgart (1973)
11. Bunney, E.W., Hartmann, E.: Study of a patient with 48-hour manic-depressive cycles. I. *Arch. gen. Psychiat.* 12, 611-618 (1965)
12. Bunney, E.W., Hartmann, E., Mason, J.W.: Study of a patient with 48-hour manic-depressive cycles II. *Arch. gen. Psychiat.* 12, 619-625 (1965)
13. Carroll, B.J.: Studies with hypothalamic-pituitary-adrenal stimulation tests in depression. *Depressive Illness: Some Research Studies*, ed. B. Davies, B.J. Carroll, R.M. Mowbray, 149-201. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas (1972)
14. Carroll, B.J., George, C. Curtis and J. Mendels.: Cerebrospinal fluid and plasma free cortisol concentrations in depression. *Psychological Medicine.* 6, 235-244 (1976)
15. Cramer, H.: Zur Inkorporation von D-Phenylalanin in Proteine der circumventrikulären Organe bei Katzen und Meerschweinchen. *Exp. Brain Res.* 11, 343-359 (1970)
16. Fischer, E., Heller, B.: Urinary elimination of phenylamine. *Biol. Psychiat.* 5, 139-144 (1972)

17. Friedman, S., Fisher, C.: On the presence of a rhythmic, diurnal, oral instinctual drive in man. *J. Am. Psychoanal. Ass.* 15, 317-343 (1967)
18. Globus, G.G., Phoebus, E.C., Humphries, J., Boyd, R., Sharp, R.: Ultradian Rhythmus in Human Telemetered Gross Motor Activity. *Aerospace Medicine* 44, 882-887 (1973)
19. Grandjean, E.P.: Fatigue. Yant Memorial Lecture. *Amer. industr. Hyg. Ass. J.* 31, 401-411 (1970)
20. Green, W.J., Stadjuhar, P.P.: The effect on the sleep dream cycle in a psychotic depression. *J. nerv. ment. Dis.* 143, 123-134 (1966)
21. Gresham, S., Agnew, H.W., Williams, R.L.: The sleep of depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.* 13, 503-507 (1965)
22. Hajnsek, F., Dogan, S., Gubarev, N., Dürrigel, V., Stojanovic, V., Hsg. Jovanovic, U.J., 197-202, *Die Natur des Schlafes*. Verlag G. Fischer, Stuttgart, (1973)
23. Halberg, F.: The 24-hour scale; a time dimension of adaptive functional organisation. *Persp. Biol. Med.* 3, 491 (1960)
24. Hartmann, E.: Sleep and dream patterns in manic depressive patients Presented at the meeting of the Association of the Psychological Study of Sleep (APSS), Palo Alto, Cal. (1964)
25. Hartmann, E., Verdone, P., Snyder, F.: Longitudinal studies of sleep and dream patterns in psychiatric patients. *J. nerv. ment. dis.* 142, 117-121 (1966)
26. Hartmann, E.: Longitudinal studies of sleep and dream patterns in manic depressive patients. *Arch. gen. Psychiat.* 19, 312-329 (1968)
27. Hartmann, E.: On the pharmacology of dreaming sleep. (The D. State) *J. nerv. ment. dis.* 146, 165-173 (1968)
28. Hartmann, E.: Mania, depression and sleep. In: A. Kales (Hrsg.): *Sleep. Physiology and Pathology*. Lippincott, Philadelphia 183-191 (1969)
29. Hartmann, E.: What sleep is good sleep? *Int. psychiat. Clin.* 7, 59-69 (1970)
30. Hartmann, E., Baekeland, F., Zwilling, G., Hoy, P.: Sleep need: how much sleep and what kind? *Amer. J. Psychiat.* 127, 1001-1008 (1971)
31. Hauri, P., Hawkins, D.R.: Individual differences in the sleep of depression. In: U.J. Jovanovic (Hrsg.): *Die Natur des Schlafes*. G. Fischer, Stuttgart, 193-197 (1973)
32. Hawkins, D.R., Mendels, J.: Sleep disturbance in depressive syndromes. *Amer. J. Psychiat.* 123, 682-690 (1966)
33. Hawkins, D.R., Mendels, J., Scott, J., Bensch, G., Teedey, W.: The psychophysiology of sleep in psychotic depression: A longitudinal study. *Psychosom. Med.* 29, 329-344 (1967)
34. Hippius, H.: Der Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und Wirkung der Psychopharmaka. In: *Probleme der Pharmakopsychiatrie*, III. Starnberger Gespräche 1922, 1-17, Ed. T. Scholibo. Stuttgart: Thieme (1966)
35. Jackson, D.M.: *J. Pharm. Pharmacol.* 24, 383-389 (1972)

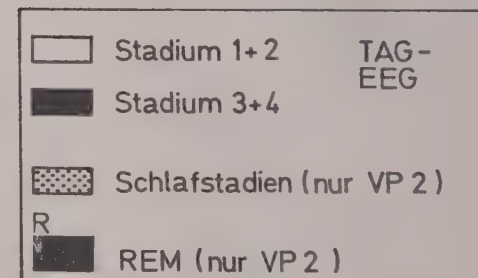
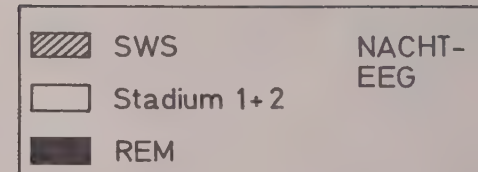
36. Jovanovic, U.J.: The Sleep Waking Cycle in Healthy Test Subjects. Waking and Sleeping 1, 7-26 (1976)
37. Kielholz, P.: Diagnose und Therapie der Depression für den Praktiker. München: Lehmann (1971)
38. Kleitmann, N.: Basic rest-activity cycle in relation to sleep and wakefulness. In: A. Kales (ed), Sleep: Physiology and Pathology. Lippencott, Philadelphia (1969)
39. Kripke, D.: An ultradian biologic rhythm associated with perceptual deprivation and REM sleep. Psychosom. Med. 221-234 (1972)
40. Kuhn, R.: Schweiz. Med. Wschr. 87, 1135 (1957)
41. Kuhn, R.: The treatment of depressive states with G 22355 (Imipramine hydrochloride). Am. J. Psychiat. 115, 459-464 (1958)
42. Kupfer, D.D., Foster, F.G.: Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indikator of depression. Lancet 2, 684-686 (1972)
43. Kupfer, D. J., Foster, F.G., Detre, T.P.: Sleep continuity changes in Depression. Dis. nerv. Syst. 192-195 (1973)
44. Kupfer, D.J., Foster, F.G.: Sleep and activity in a psychotic depression. J. nerv. ment. dis. 156, 341-348 (1973)
45. Kupfer, D.J., Foster, F.G.: Sleep and activity in a psychotic depression. J. nerv. ment. dis. 156, 341-348 (1973)
46. Kupfer, D.J., Foster, F.G., Coble, P., McPartland, R.: REM-Lacency: A psychobiologic marker of primary depressive disease. 2nd Int. Sleep Research Congress Edinburgh (1975)
47. Matussek, N.: Biochemie der Depression. J. Neural Transmission 33, 223-234 (1972)
48. Matussek, N.: Biochemie der Depression. In: Depressive Zustände Kielholz, P. (Hrsg.), 13-23, Bern, Stuttgart, Wien: Huber (1972)
49. Mendels, J., Hawkins, D.R.: Sleep and depression. A controlled EEG study. Arch. gen. Psychiat. 16, 344-354 (1967)
50. Mendels, J., Hawkins, D.R.: Sleep and depression. Longitudinal studies. J. nerv. ment. dis. 153, 251-271 (1971)
51. Mendels, J., Hawkins, D.R.: Sleep studies in depression. In: T.A. Williams, M.M. Katz, J.A. Shield (Hrsg.): Recent Advances in the Psychobiology of the Depressive Illness. S. 147-170, US Government Printing Office, Washington D.C. 20204 (1972)
52. Mendels, J., Chernik, D.A.: Sleep of manic-depressives and of recurrent depressives (Abstr.). In: M.H. Chase, W.C. Stern, P.L. Walter (Hrsg.): Sleep Research Vol. I, Brain Information Service, University of California, Los Angeles 140, (1972)
53. Mendels, J.: Biological Psychiatry, New York, London. Sydney, Toronto: John Wiley & Sons (1973)
54. Monnier, M. u. Mitarb.: Schweiz. Med. Wschr. 89, 430 (1959)
55. Monroe, L.J.: Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. J. abnorm. Psychol. 72, 255-264 (1967)
56. Mosnaim, A.D., et al.: Ultraviolet spectrophotometric determination of 2-phenylethylamine in biological samles and its possible correlation with depression. Biol. Psychiat. 6, 235-257 (1973)

57. Orr, W.C., Hoffmann, H.J., Hegge, F.W.: Ultradian Rhythms in Extended Performance. *Aerospace Medicine* 45, 995-1000 (1974)
58. Orr, W.C., Hoffmann, H.J.: A 90-minute cardiac biorhythm: Methodology and data analysis using modified periodograms and complex demodulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. BME-21(2), 130-143 (1974)
59. Oswald, I.J., et al.: Cyclical "on demand" oral intake by adults. *Nature* 225, 959-960 (1970)
60. Othmer, E., Hayden, M.P., Segelbaum, R.: Encephalic cycles during sleep and wakefulness in humans: A 24-hour pattern. *Science* 164, 447-449 (1969)
61. Otto, E.: Das Elektroenzephalogramm beim Einschlafen. *Psychiat. Neurol. med. Psychol.* (Lpz.) 15, 356-366 (1963)
62. Papousek, M.: Chronobiologische Aspekte der Zykllothymie. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 43, 381-440 (1975)
63. Papousek, M., Frank, H.P., Stöhr, H.: Sleep Deprivation Therapy in Endogenous Depression. *Sleep* 1974. 2nd Europ. Congr. Sleep Res., Rome, 474-477, Verlag Karger, Basel (1975)
64. Papousek, M.: Zur Zeitstruktur des Schlafes bei endogener Depression *Arzneimittelforschung* (Drug Research) 26, 1062-1064 (1976) 6
65. Pflug, B.: Methodische Probleme der Klin. Rhythmusforschung bei Depressiven. *Arzneimittelforschung* 26, 1065-1068 (1976)
66. Pöldinger, W.: Kompendium der Psychopharmakotherapie. Editiones Roche, Basel, 3. Auflage, S. 112 (1975)
67. Raskin, A.; et al.: Differential response to chlorpromazine, imipramine and placebo: A study of subgroups of hospitalized depressed patients. *Archs. gen. Psychiat.* 23, 164-173 (1970)
68. Rechtschaffen, A. and Kales, A.: A Manual of Standardizing Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Publ. Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington D.C., (1968)
69. Ritvo, E.R., Ornitz, E.M., Lafranchi, S., Walter, R.D.: Effects of Imipramin on the sleep-dream cycle: An EEG study in boys. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 22, 465-468 (1967)
70. Rodriguez Casanova, E., Fernandez Labriola, R.: *Ann. Biol. Psychiat.* 1, 5-9 (1972)
71. Sabelli, H.C., Giardina, W.J., Mosnaim, A.D., Inwang, E.E.: Pres. at the 5th Int. Congr. Pharmacol. San Francisco (1972)
72. Sabelli, H.C., Giardina, W.J., Mosnaim, A.D., Inwang, E.E.: Phenylethylamine hypothesis of affective behavior. *Amer. J. Psychiat.* 131, 695-699 (1974)
73. Sachar, E.J.: Corticosteroids in depressive illness: I. A reevaluation of control issues and literature. *Arch. gen. Psychiat.* 17, 554-567 (1967)
74. Sachar, E.J., Hellman, L., Roffwarg, H.P., Halpern, F.S., Fukushima D.H., Gallagher, T.F.: Disrupted 24-hours patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch. gen. Psychiat.* 28, 19-24 (1973)

75. Sachar, E.J., Howard, P., Roffwarg, P., Peter, H. Gruen, Norman Altman and John Sassin: Neuroendocrine Studies of Depressive Illness. *Pharmakopsych.* 9, 11-17 (1976)
76. Scheich, H., Simon, O.: Parameters of alpha activity during the performance of motor tasks. *Elektroenceph. clin. Neurophysiol.* 31, 357-363 (1971)
77. Schildkraut, J.J.: *Neuropsychopharmacology and the affective disorders.* Boston: Little, Brown and Company (1970)
78. Schulz, H., Lund, R., Doerr, P.: The measurement of change in Sleep during depression and remission. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 225, 233-241 (1978)
79. Simon, O., H. Schulz and W. Rassmann: The Definition of Waking Stages on the Basis of continuous polygraphic Recordings in normal Subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiol.* 42, 48-56 (1977)
80. Simon, O. and Legewie, H.: EEG changes under different conditions. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 27, 627 (1969)
81. Snyder, F.: Dynamic aspects of sleep disturbance in relation to mental illness. *Biol. Psychiat.* 1, 119-130 (1969)
82. Snyder, F.: Studies of EEG-sleep in affective illness. In: T.A. Williams, M.M. Katz, J.A. Shield (Hrsg.): *Recent Advances in the Psychobiology of the depressive illness*, S. 171-192, US Government Printing Office, Washington D.C. 20204 (1972)
83. Stroebe, C.F.: Biologic rhythm correlates of disturbed behavior in the rhesus monkey. In: F.H. Rohles (Hrsg.): *Circadian Rhythms in Nonhuman Primates.* *Bibl. Primatologia.* 9, Karger, Basel, 91-105 (1969)
84. Strumwasser, F.: Neurophysiological aspects of rhythms. In: F.O. Schmidt (Hrsg.): *The Neurosciences.* Rockefeller, 228-516 (1970)
85. Taub, J.M., Berger, R.J.: Sleep stage patterns associated with acute shifts in the sleep-wake-fulness-cycle. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 35, 613-619 (1973)
86. Toyoda, J.: The effects of chlorpromazine and imipramine on the human nocturnal sleep encephalogram. *Folia psychiat. neurol. jap.* 18, 198-221 (1964)
87. Wallach, M.B., Winters, W.D., Mandell, A.J., Spooner, C.E.: Effects of antidepressant drugs on wakefulness and sleep in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 27, 574-580 (1969)
88. Wilhelm, M., Kuhn, R.: Versuch einer stereochemisch-strukturellen Klassifizierung der Trizykus-Psychopharmaka mit Einschluß der Dibenzo-bicyclotadiene. *Pharmakopsych. Neuro-Psychopharmacol.* 3, 317-332 (1970)
89. Zung, W., Wilson, W., Dodson, W.: Effect of depressive disorders on sleep EEG responses. *Arch. gen. Psychiat.* 10, 439-445 (1964)
90. Wolferstätter, C.: Schlafpolygraphische Untersuchungen bei antidepressiver Behandlung mit Schlafentzug. Diss. Arbeit, Psychiatrische Klinik München (1980)

ANHANG : FALTBLATT

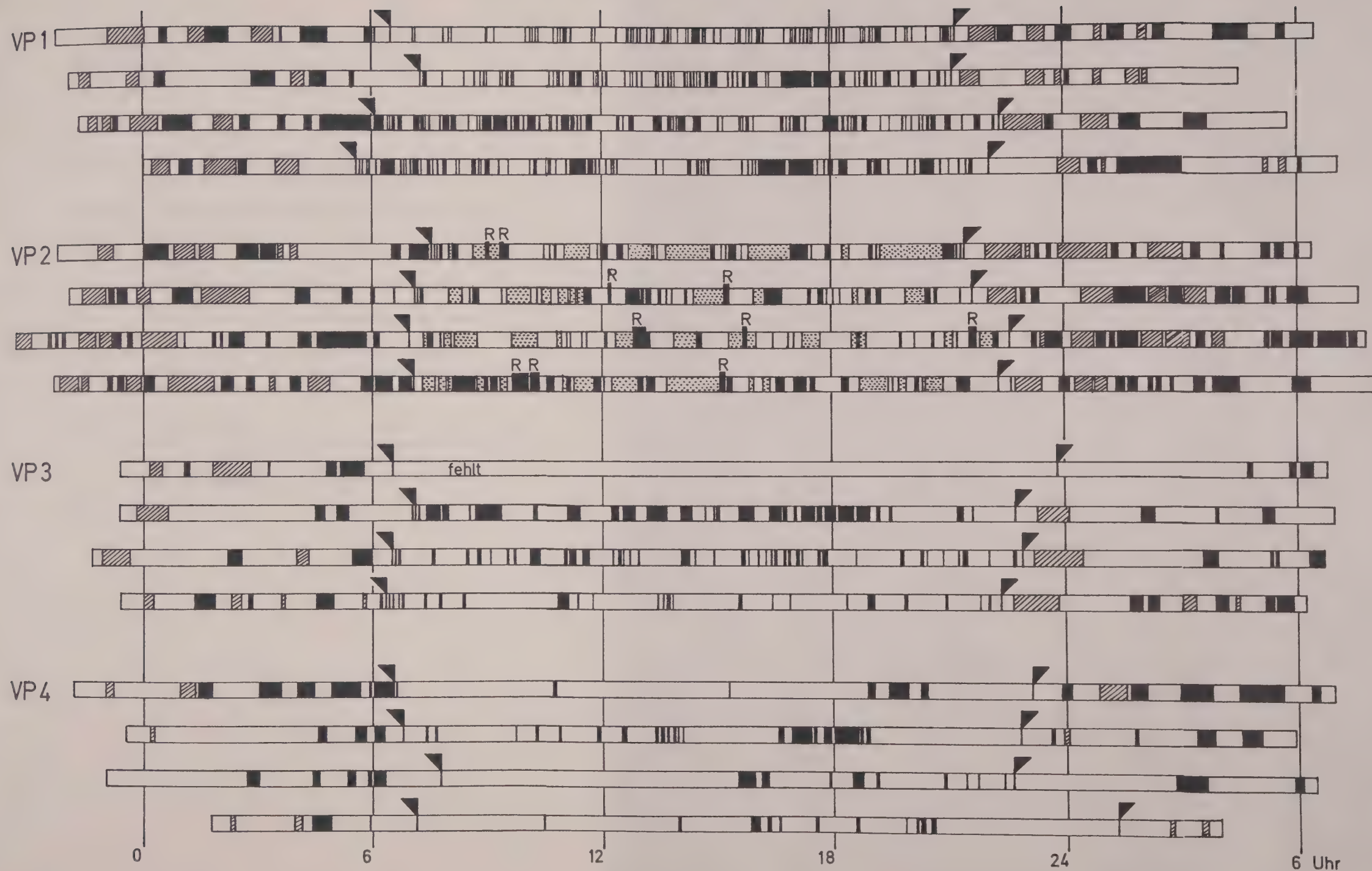
LEGENDE :



 Aufwachen

 Einschlafen

 60 min



Lebenslauf

Geburt am 13. September 1951 in Augsburg als zweiter Sohn des Ehe-
paares Anton und Anneliese Wagner, geb. Lunz

Volksschule in Obergriesbach, Kreis Aichach, von 1958 bis 1963

Gymnasium von 1963 bis 1968 hum. Gymnasium in Reimlingen, Kreis Nörd-
lingen;
von 1968 bis 1973 hum. Gymnasium in Nördlingen

Abitur Juni 1973 am Theodor-Heuss-Gymnasium in Nördlingen

Zivildienst Juni 1973 Anerkennung als Kriegsdienstverweigerer;
von Oktober 1973 bis Januar 1975 Zivildienst in der chirur-
gischen Klinik Dr. Schreiber in München

Studium der Zahnheilkunde von Mai 1975 bis Februar 1980 in München;
April 1976 Naturwissenschaftlich zahnärztliche Vorprüfung,
Oktober 1977 Zahnärztliche Vorprüfung,
Juni 1980 Zahnärztliche Prüfung

Approbation Juli 1980

